

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2001 (16.02.01)	
International application No. PCT/EP00/05969	Applicant's or agent's file reference 51667AWOM1XXOO-
International filing date (day/month/year) 26 June 2000 (26.06.00)	Priority date (day/month/year) 24 June 1999 (24.06.99)
Applicant BOHLMANN, Rolf et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 27 December 2000 (27.12.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer S. Mafla Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

# PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

## NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
Müllerstrasse 178  
D-133353 Berlin  
ALLEMAGNE

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 18 December 2001 (18.12.01)	
<b>Applicant's or agent's file reference</b> 51667AWOM1XXOO-	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
<b>International application No.</b> PCT/EP00/05969	<b>International filing date (day/month/year)</b> 26 June 2000 (26.06.00)

1. The following indications appeared on record concerning: <input type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
<b>Name and Address</b>          	<b>State of Nationality</b>    	<b>State of Residence</b>    
	<b>Telephone No.</b>  	
	<b>Facsimile No.</b>  	
	<b>Teleprinter No.</b>  	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: <input checked="" type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
<b>Name and Address</b> ZORN, Ludwig Osianderweg 45a 13509 Berlin Germany	<b>State of Nationality</b> DE	<b>State of Residence</b> DE
	<b>Telephone No.</b>  	
	<b>Facsimile No.</b>  	
	<b>Teleprinter No.</b>  	
3. Further observations, if necessary: <b>Additional applicant/inventor for US only.</b>		
4. A copy of this notification has been sent to:  <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office  <input type="checkbox"/> the International Searching Authority  <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority                         </div> <div> <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned  <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned  <input type="checkbox"/> other:                         </div> </div>		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b>  Ingrid AULICH  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

# PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

## NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
Müllerstrasse 178  
D-133353 Berlin  
ALLEMAGNE

<b>Date of mailing (day/month/year)</b> 18 December 2001 (18.12.01)	
<b>Applicant's or agent's file reference</b> 51667AWOM1XXOO-	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
<b>International application No.</b> PCT/EP00/05969	<b>International filing date (day/month/year)</b> 26 June 2000 (26.06.00)

<b>1. The following indications appeared on record concerning:</b> <input type="checkbox"/> the applicant <input type="checkbox"/> the inventor <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative		
<b>Name and Address</b>  	<b>State of Nationality</b>  	<b>State of Residence</b>  
	<b>Telephone No.</b>  	
	<b>Facsimile No.</b>  	
	<b>Teleprinter No.</b>  	
<b>2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:</b> <input checked="" type="checkbox"/> the person <input type="checkbox"/> the name <input type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence		
<b>Name and Address</b> LICHTNER, Rosemarie Belzigerstrasse 39 10823 Berlin Germany	<b>State of Nationality</b> DE	<b>State of Residence</b> DE
	<b>Telephone No.</b>  	
	<b>Facsimile No.</b>  	
	<b>Teleprinter No.</b>  	
<b>3. Further observations, if necessary:</b> <b>Additional applicant/inventor for US only.</b>		
<b>4. A copy of this notification has been sent to:</b> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office  <input type="checkbox"/> the International Searching Authority  <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority                         </div> <div> <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned  <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned  <input type="checkbox"/> other:                         </div> </div>		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	<b>Authorized officer</b>  Ingrid AULICH  Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Januar 2001 (04.01.2001)

PCT

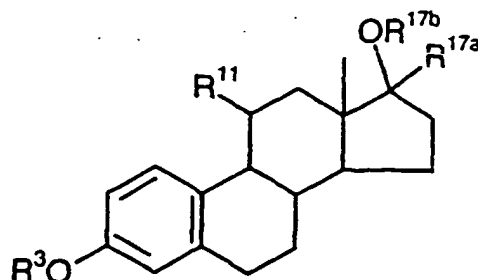
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/00652 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07J (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6A, D-14055 Berlin (DE). HEIN-  
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05969 RICH, Nikolaus [DE/DE]; Sponholzstrasse 8, D-12159  
Berlin (DE). KROLL, Jorg [DE/DE]; Horst-Kohl-Strasse  
(22) Internationales Anmeldedatum: 26. Juni 2000 (26.06.2000) 3, D-12157 Berlin (DE). SAUER, Gerhard [DE/DE];  
Königsbacher Zeile 41a, D-13465 Berlin (DE).  
(25) Einreichungssprache: Deutsch (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,  
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
(30) Angaben zur Priorität: 199 29 715.0 24. Juni 1999 (24.06.1999) DE LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.  
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-133353 Berlin (DE). sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 11 $\beta$  LONG-CHAIN SUBSTITUTED ESTRADIENES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION, PHARMACEUTI-  
CAL PREPARATIONS CONTAINING SAID 11 $\beta$  LONG-CHAIN SUBSTITUTED ESTRADIENES, AND THEIR USE FOR  
PRODUCING MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 11 $\beta$ -LANGKETTIG-SUBSTITUIERTE ESTRADIENE, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG, PHARMA-  
ZEUTISCHE PRÄPARATE, DIE DIESE 11 $\beta$ -LANGKETTIG-SUBSTITUIERTEN ESTRADIENE ENTHALTEN, SOWIE DE-  
REN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN

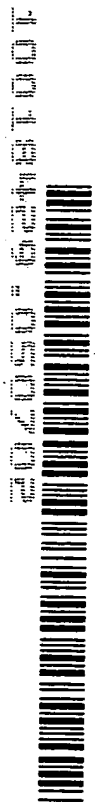


(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel 11 $\beta$  long-chain substituted estradienes of general formula (I), wherein R<sup>11</sup> is a long-chain residue with one nitrogen and optionally one sulfur atom, that can additionally be terminally functionalized with a perfluoroalkyl group or an optionally substituted aryl group. The inventive compounds are characterized by antiestrogenic or tissue-selective estrogenic properties and are useful in the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 11 $\beta$ -langkettig-substituierten Estradiene der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>11</sup> ein langkettiger, ein Stickstoff- sowie gegebenenfalls ein Schwefelatom aufweisender Rest ist, der außerdem endständig mit einer Perfluoralkylgruppe oder einem gegebenenfalls substituierten Arylrest funktionalisiert sein kann. Die Verbindungen verfügen über antiestrogene oder gewebsselektive estrogenische Eigenschaften und sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

WO 01/00652 A2





europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

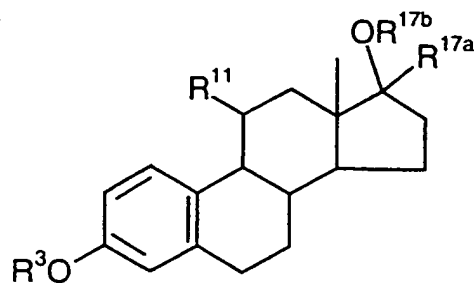
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

- *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

**11 $\beta$ -langkettig-substituierte Estratriene, Verfahren zur Herstellung, pharmazeutische Präparate, die diese 11 $\beta$ -langkettig-substituierten Estratriene enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.**

Die vorliegende Erfindung betrifft 11 $\beta$ -langkettig-substituierte Estratriene der allgemeinen Formel I



(I)

worin

$R^3$  ein Wasserstoffatom, einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Teilformel  $R^{3'}-C(O)-$ , worin  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, bedeutet,

$R^{11}$  einen Rest der Formel  $-A-B-Z-R^{20}$  bedeutet,

worin

A für eine direkte Bindung und

B für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen oder

A für einen Phenylrest und

B für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen- oder Trimethylen-Gruppe oder

A für einen Phenylendioxyrest, wobei dieser über ein Kohlenstoffatom an das 11-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, und

B für eine Ethylengruppe

stehen, und

Z für  $-NR^{21}-$  und  $R^{21}$  für eine  $C_1-C_3$ -Alkylgruppe stehen,

wobei  $R^{20}$

ein Wasserstoffatom,

eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen, wobei, wenn A eine direkte Bindung ist,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  aber beide nicht gleichzeitig Methyl, und, wenn A ein Phenylendioxyrest ist,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  beide nicht gleichzeitig jeweils Methyl oder Ethyl bedeuten, und wenn A ein Phenylendioxyrest ist und B eine Ethylengruppe bedeutet,  $OR^{17b}$  nicht eine Hydroxygruppe und  $R^{17a}$  nicht eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe und  $R^3$  nicht ein Wasserstoffatom sein darf,

oder eine der Gruppierungen

- $D-C_nF_{2n+1}$ , wobei D eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 8 ist,

D-Aryl, wobei D die bereits angegebene Bedeutung hat und Aryl für einen gegebenenfalls ein- oder zweifach substituierten Phenyl-, 1- oder 2-Naphthyl- oder einen Heteroarylrest steht,

- $L-CH=CF-C_pF_{2p+1}$ , wobei L eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen und p eine ganze Zahl von 1 bis 7 ist,

wobei in den drei vorstehenden Fällen in D bzw. L eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom, eine Sulfon- oder Sulfoxidgruppe ersetzt sein kann,

- $D-O-(CH_2)_q-Aryl$ , wobei D und Aryl die bereits angegebenen Bedeutungen haben und q 0, 1, 2 oder 3 ist,

- $D-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$ , wobei D und n die bereits angegebenen Bedeutungen haben und r für eine ganze Zahl von 1 bis 5 steht, bedeutet,

wobei außerdem in allen betreffenden vorstehenden Fällen  $R^{21}$  gemeinsam mit D unter Einschluß des Stickstoffatoms einen dann in 2- oder 3-Stellung substituierten Pyrrolidinring bilden kann,

oder

wenn A eine direkte Bindung oder ein Phenylrest ist,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls

ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält und gegebenenfalls substituiert ist, bilden,

wobei wenn A ein Phenylenrest und B ein Trimethylenrest ist,  $R^{21}$  und  $R^{20}$  nicht eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidinring bilden, und

$R^{17a}$  in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, eine  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder eine  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe oder gemeinsam mit dem Rest  $OR^{17b}$  ein Ketosauerstoffatom bedeutet, und

$R^{17b}$  ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel  $R^{17'}-C(O)-$ , worin  $R^{17'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet.

Die erfindungsgemäßen substituierte-Estratriene weisen als  $R^3$  vorzugsweise ein Wasserstoffatom auf. Die Hydroxygruppe kann aber auch mit einem gerad- oder verzweigt-kettigen, gesättigten oder ungesättigten Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, wie z.B. einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, Heptyl-, Hexyl- oder Octylrest verethert oder mit einem Acylrest  $R^{3'}-C(O)-$ , worin  $R^{3'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder ein Phenylrest ist, verestert sein.

Für den Substituenten  $R^{17b}$  kann ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel  $R^{17'}-C(O)-$  stehen, worin  $R^{17'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist. Ein Wasserstoffatom ist für  $R^{17b}$  bevorzugt. Der Kohlenwasserstoffrest kann beispielsweise die Bedeutung eines Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, Heptyl-, Hexyl- oder Octylrestes haben. Weiterhin kann der Substituent  $-OR^{17b}$   $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein. Die  $\beta$ -Position ist bevorzugt.

$R^{17a}$  kann ein Wasserstoffatom, einen geradkettigen oder verzweigten  $C_{1-5}$ -Alkylrest, wie beispielsweise einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentylrest, einen geradkettigen oder verzweigten  $C_{2-5}$ -Alkenylrest wie



beispielsweise einen Ethenyl-, 1-Propenyl, 2-Propenyl, Isopropenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl-, 3-Butenyl, 1-Ethyl-ethenyl, 2-Ethylethenyl, 1-Methyl(1-propenyl), 1-Methyl(2-propenyl)rest oder einen geradkettigen oder verzweigten  $C_{2-5}$ -Alkynylrest wie beispielsweise einen Ethinyl-, 1-Propinyl-, 2-Propinyl-, 1-Butinyl-, 2-Butinyl-, 3-Butinyl-, 3-Methyl(1-Butinyl)-, 1-Methyl(3-Butinyl)rest und einen Trifluormethylrest bedeuten.

Bevorzugt bedeutet  $R^{17b}$  ein Wasserstoffatom, eine,  $C_{2-3}$ -Alkenyl- einen  $C_{2-3}$  Alkynylrest oder eine Trifluormethylgruppe.

Besonders bevorzugt bedeutet  $R^{17a}$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, einen Ethenylrest, einen Ethinylrest oder eine Trifluormethylgruppe.

Weiterhin kann der Rest  $R^{17a}$   $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständig sein. Die  $\alpha$ -Position ist für  $R^{17a}$  bevorzugt.

Eine weitere Bedeutung für  $R^{17b}$  gemeinsam mit  $OR^{17a}$  ist eine Ketosauerstoffatom. Diese Bedeutung soll vor jeder anderen Substitution in der 17-Position bevorzugt sein.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I steht A für eine direkte Bindung, einen Phenyl- oder Phenylenoxyrest, wobei letzterer über eines seiner Kohlenstoffatome an das Kohlenstoffatom 11 des Steroidgerüsts gebunden ist.

Beim einem Arylrest, der gegebenenfalls substituiert sein kann, handelt es sich im Sinne der vorliegenden Erfindung um einen Phenyl-, 1- oder 2-Naphthylrest; der Phenylrest ist bevorzugt. Wenn nicht ausdrücklich erwähnt, schließt Aryl immer auch einen Heteroarylrest mit ein. Beispiele für einen Heteroarylrest sind der 2-, 3- oder 4-Pyridinyl-, der 2- oder 3-Furyl-, der 2- oder 3-Thienyl-, der 2- oder 3-Pyrrolyl, der 2-, 4- oder 5-Imidazolyl-, der Pyrazinyl-, der 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl- oder 3- oder 4-Pyridazinylrest.

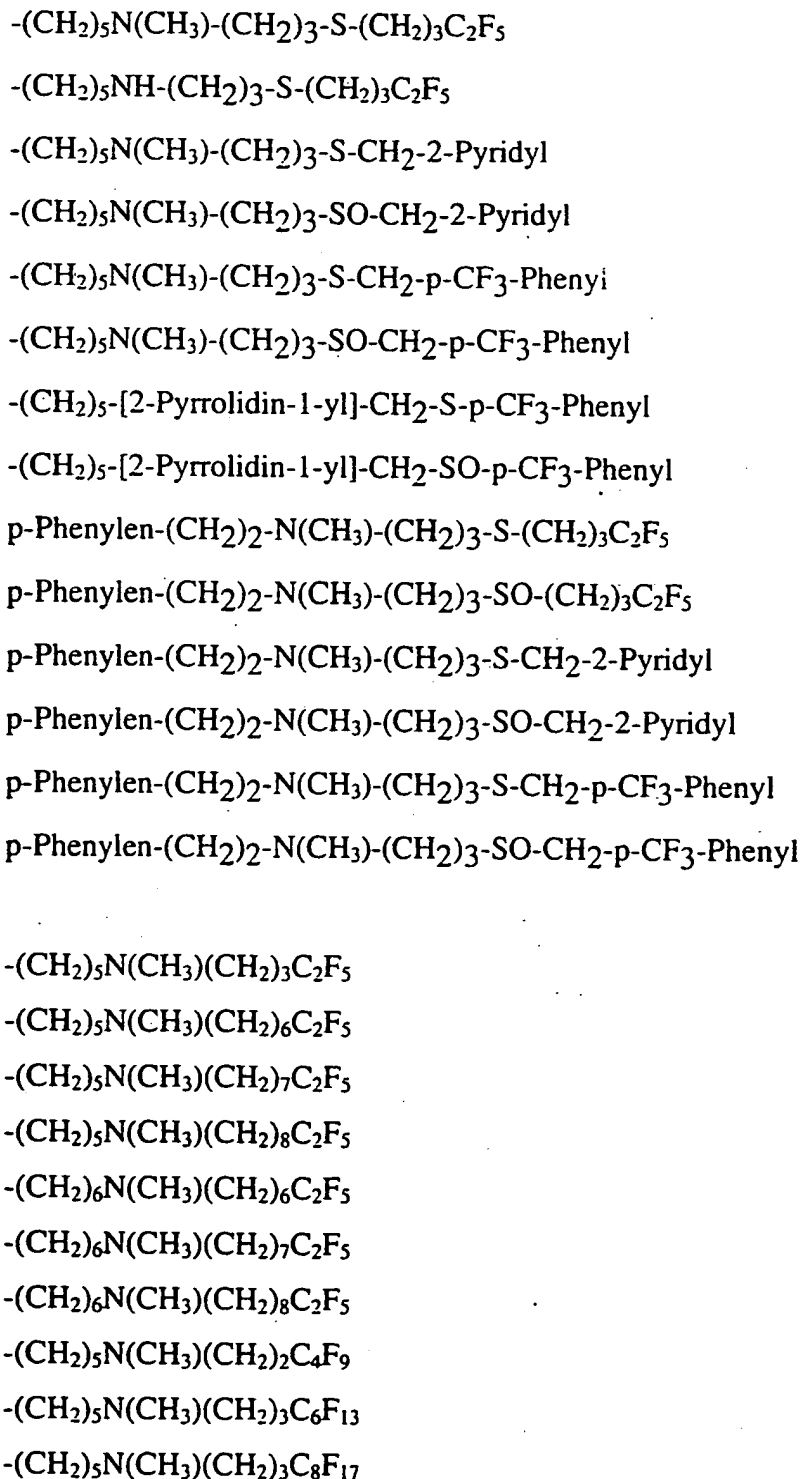
Wenn  $R^{20}$  und  $R^{21}$  mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, ist dies insbesondere ein Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin- oder Piperazinring.

Als Substituenten für den Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- und Heteroarylalkylrest seien beispielsweise ein Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Trifluormethylthio-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitro-, Cyano-, Halogen- (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Hydroxy-, Amino-, Mono( $C_{1-8}$ -alkyl)- oder Di( $C_{1-8}$ -alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind, Di(aralkyl)amino, wobei beide Aralkylgruppen identisch

oder verschieden sind (Aralkyl siehe oben bei R<sup>20</sup> und R<sup>31</sup>) oder der 1-Methoxyacetylaminorest genannt.

Das Schwefelatom in der Seitenkette kann als einfache Schwefelbrücke (Sulfid), als Sulfon oder Sulfoxid vorliegen.

Als spezifische Seitenketten seien genannt



$-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_4F_9$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_6F_{13}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_6C_8F_{17}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)H$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_9H$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_2F_5$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_3F_7$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_5F_{11}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)CH_2CH=CF-C_7F_{15}$   
 $-(CH_2)_5-1\text{-Pyrrolidinyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3O\text{Phenyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3O\text{Benzyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3O(CH_2)_3C_2F_5$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3CH(CH_3)_2$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-Pyridyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-Phenyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-p-Tolyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-p-Ethoxyphenyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-p-Tolyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-p-Chlorophenyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_3\text{-O-CH}_2\text{-Phenyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-O-p-Br-Phenyl}$   
 $-(CH_2)_5N(CH_3)(CH_2)_2\text{-O-p-CF}_3\text{-Phenyl}$

Die vorliegende Erfindung betrifft unter anderen die folgenden Verbindungen:

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(5-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfanyl]propylamino}pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

- 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{6-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -(5-(methyl-amino)-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -(5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

- 11 $\beta$ -{5-[(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptafluor-undecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluor-hexyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{6-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-tridecafluor-dodecyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14-heptafluor-tetradecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Dodecafluor-oct-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-hexadecafluor-dec-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-phenoxy-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3-Benzoyloxy-propyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[[2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-pyridin-3-yl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-p-tolyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[[3-(4-Ethoxy-phenyl)-propyl]-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(4-methyl-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

Die vorliegende Erfindung betrifft außer diesen Verbindungen der allgemeinen Formel I auch deren physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren, diese Verbindungen der allgemeinen Formel I inclusive der Additionssalze enthaltende pharmazeutische Präparate sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Zur Bildung von Säureadditionssalzen sind anorganische und organische Säuren geeignet, wie sie dem Fachmann zur Bildung physiologisch verträglicher Salze bekannt sind. Als Additionssalze mit Säuren sind insbesondere die Hydrochloride, Hydrobromide, Acetate, Citrate, Oxalate, Tartrate und die Methansulfonate zu nennen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen Verbindungen mit starker antiestrogener Wirksamkeit und mit überraschend oraler Verwendungsmöglichkeit dar.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich zum einen Teil um reine Antiestrogene oder zum anderen Teil um sogenannte Partialantagonisten, d. h. um Antiestrogene mit estrogener Partialwirkung wie das Tamoxifen oder das Raloxifen. Im Gegensatz zum Tamoxifen tritt bei den Partialantagonisten der allgemeinen Formel I deren agonistische, estrogene Wirkung gewebe selektiv auf. Insbesondere tritt die agonistische Wirkung am Knochen, im Herz-Kreislaufsystem und im ZNS (Zentrales Nervensystem) auf. Insbesondere tritt am Uterus keine oder nur geringe agonistische Wirkung tritt auf.

Verbindungen mit antiestrogenen Eigenschaften, d.h. Stoffe mit Hemmwirkungen gegenüber Estrogenen, sind bereits zahlreich beschrieben worden.

In 11-Stellung einen  $\beta$ -ständigen Substituenten tragende Estratriene, die unter anderem auch antiestrogene Wirkung aufweisen, gehen beispielsweise aus folgenden Patentanmeldungen bzw. Patenten hervor:

WO 98/28324, EP-A 0 850 647, EP-A 0 629 635, WO 93/13123, EP-A 0 558 416, EP-A 0 471 612, EP-A 0 384 842, EP-B 0 097 572, WO/99 25725.

Weiterhin sind die aus der EP 0 138 504 B1 hervorgehenden Steroid-Derivate zu erwähnen. Das  $7\alpha$ -[9-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentylsulfinyl)-n-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol befindet sich gegenwärtig in klinischer Entwicklung für hormonabhängige Tumoren (Brustkrebs).

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die Sexualsteroid-Inhibitoren enthalten, welche ein steroidales Grundgerüst, das eine  $7\alpha$ -Seitenkette bei gleichzeitiger Anwesenheit mindestens eines weiteren Substituenten in Position 14, 15 oder 16 aufweist, sind Gegenstand der EP-A 0 376 576.

Antiestrogen wirksame Estratriene, die ein  $11\beta$ -Fluoratom tragen können und in Position 7 eine  $\alpha$ -ständige Seitenkette tragen, die eine Amino- und eine Schwefelfunktion aufweist und die endständig funktionalisiert ist, sind in der WO 98/07740 beschrieben.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um Verbindungen mit starker antiestrogenen Wirkung nach peroraler Applikation.

Der Antiuteruswachstumstest bei der infantilen Ratte, s.c. und p.o. (Test auf antiestrogene Wirkung in-vivo) belegt die antiestrogene Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Test wird wie nachstehend beschrieben durchgeführt:

#### Uteruswachstumstest bei der infantilen Ratte (antiestrogene Wirkung)

##### Prinzip der Methode

Bei Nagern reagiert der Uterus auf die Applikation von estrogenen mit einer Gewichtszunahme (sowohl Proliferation als auch Wassereinlagerung). Dieses Wachstum ist durch gleichzeitige Gabe antiestrogen-wirkender Verbindungen dosisabhängig zu hemmen.

##### Versuchsdurchführung

##### Tiere:

Infantile weibliche Ratten im Gewicht von 35-45 g bei Versuchsbeginn, pro Dosis 5-6 Tiere.

##### Formulierung und Applikation der Substanzen:

Für die p.o. Applikation werden die Substanzen in 1 Teil Ethanol (E) gelöst und mit 9 Teilen Erdnußöl (EÖ) aufgefüllt.

##### Versuchsansatz

Die gerade von den Müttern abgesetzten jungen Ratten werden zur Eingewöhnung einen Tag

vor Behandlungsbeginn geliefert und sofort mit Futter - auch in dem Tierkäfig - versorgt. Die Behandlung erfolgt dann täglich einmal über 3 Tage in Kombination mit  $0,5 \mu\text{g}$  Estradiolbenzoat (EB). EB wird immer subcutan (s.c.) appliziert, während die Testsubstanz p.o. (peroral) verabreicht wird. 24 Stunden nach der letzten Applikation werden die Tiere gewogen, getötet und die Uteri entnommen. Von den präparierten Uteri werden die Feuchtgewichte (ohne Inhalt) ermittelt.

### Kontrollen

negative Kontrolle: Vehikel (E/EÖ), 0,2 ml/Tier/Tag

positive Kontrolle:  $0,5 \mu\text{g}$  EB/0,1 ml/Tier/Tag

### Auswertung

Von den relativen Organgewichten (mg/100 g Körpergewicht) werden für jede Gruppe die Mittelwerte mit Standardabweichung ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ ), sowie die Signifikanz der Unterschiede zur Kontrollgruppe (EB) im Dunnett-Test ( $p < 0.05$ ) ermittelt. Die Berechnung der Hemmung (in %) gegenüber der EB-Kontrolle erfolgt mit einem Programm. Die relativen Wirksamkeiten der Prüfsubstanzen werden durch eine Kovarianz- und Regressionsanalyse ermittelt.

Als reine Antiestrogene im Sinne vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I anzusehen, die im in-vivo Test auf estrogene Wirkung keine oder bestenfalls nur geringfügige agonistische Wirkung zeigen.

Mittels der nachstehend beschriebenen Methode läßt sich der estrogene Effekt erfindungsgemäßer Verbindungen auf den Knochen ermitteln. Bei selektiv estrogen wirksamen Verbindungen werden bei vergleichbaren Dosierungen am Knochen protektive Effekte beobachtet, während am Uterus keine oder bestenfalls eine geringfügige Stimulierung festgestellt wird.

### Knochenuntersuchungen

#### Methode

3 Monate alte weibliche Ratten werden ovariectomiert und unmittelbar nach der Operation 28 Tage lang 1mal täglich mit der Testverbindung behandelt. Die Applikation erfolgt subcutan in Rizinusöl/Benzylbenzoat oder Arachisöl/Ethanol. Die Tiere werden am Tag nach der letzten Applikation getötet und Femur, Tibia sowie die Uteri entnommen. Die Uteri werden gewogen, fixiert und für histologische Untersuchungen aufgearbeitet. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgt ex vivo an präparierten Langknochen mittels pQCT (Quantitative



Computertomographie). Die Messungen werden im Abstand von 5 - 7 mm vom Gelenkkopf am distalen Femur oder der proximalen Tibia durchgeführt.

Alternativ wird die Wirkung am Knochen durch Ausmessen der trabekulären Knochenfläche der sekundären Spongiosa an histologischen Präparaten des distalen Femur oder der proximalen Tibia festgestellt. Das Ergebnis wird als prozentualer Anteil der trabekulären Knochenfläche an der ausgemessenen Gesamtknochenfläche ausgedrückt (TB/BV). Die mittels QCT gemessene Knochendichte und die am histologischen Schnitt ermittelte trabekuläre Knochenfläche korrelieren gut miteinander. Ein Vergleich beider Messgrößen ist deshalb zulässig.

Der Übergang zwischen den reinen Antiestrogenen und den Partialagonisten, den gewebe selektiven Estrogenen, ist fließend. Verbindungen, die eine geringfügige agonistische Wirkung aufweisen, können ebenso in den nachfolgend für die reinen Antiestrogene genannten Indikationen verwendet werden

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere wenn es reine Antiestrogene sind, eignen sich zur Therapie von estrogen-abhängigen Erkrankungen, zum Beispiel Mammacarcinom (second-line Therapie des Tamoxifen-resistenten Mammacarcinoms; zur adjuvanten Behandlung des Mammacarcinoms anstelle von Tamoxifen), Endometriumcarcinom, Prostatacarcinom, Prostatahyperplasie, anovulatorische Infertilität und Melanom.

Die reinen Antiestrogene der allgemeinen Formel I können außerdem als Komponente in den in der EP 346 014 B1 beschriebenen Produkten verwendet werden, die ein Estrogen und ein reines Antiestrogen enthalten, und zwar zur gleichzeitigen, sequentiellen oder getrennten Verwendung für die selektive Estrogentherapie peri- oder postmenopausaler Frauen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, insbesondere wenn es sich um reine Antiestrogene handelt, können gemeinsam mit Antigestagenen (kompetitiven Progesteronantagonisten) zur Behandlung hormonabhängiger Tumoren verwendet werden (EP 310 542 A).

Weitere Indikationen, in denen die Verbindungen der allgemeinen Formel zum Einsatz kommen können, ist der männliche Haarausfall, eine diffuse Alopecie, eine durch eine Chemotherapie hervorgerufene Alopecie sowie Hirsutismus (Hye-Sun Oh und Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12525 - 12530).

Außerdem können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der Endometriose und von Endometrialkarzinomen verwendet werden.

Ferner kann man die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen für die männliche und weibliche Fertilitätskontrolle einsetzen (männliche Fertilitätskontrolle: DE-A 195 10 862.0).

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit gewebeSelektiver estrogener Partialwirkung können in erster Linie zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose und zur Herstellung von Präparaten für die Substitutionstherapie in der Prae-, Peri- und Postmenopause (HRT = Hormone Replacement Therapy; Hormonersatz-Therapie) Verwendung finden (Black, L.J., Sato, M., Rowley, E.R., Magee, D.E., Bekele, A., Williams, D.C., Cullinan, G.J., Bendele, R., Kauffman, R.F., Bensch, W.R., Frolik, C.A., Termine, J.D. and Bryant, H.U.: Raloxifene [LY 139481 HCl] prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats; J. Clin. Invest. 93: 63 - 69, 1994).

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I (oder physiologisch verträgliche Additionssalze mit organischen und anorganischen Säuren davon) enthalten und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von estrogenabhängigen Krankheiten und Tumoren und von Arzneimitteln für die Hormonsubstitutions-Therapie (HRT).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche infrage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen

beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.; H.v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind. Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Die Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen können auch in das Gewebe implantiert werden. Die zu verabreichende Menge der Verbindungen schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustandes und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,1-25 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,5-5 mg/kg Körpergewicht, je Tag betragen. Beim Menschen entspricht dies einer täglichen Dosis von 5 bis 1250 mg.

Die bevorzugte tägliche Dosierung beim Menschen ist 50 bis 200 mg. Dies gilt insbesondere für die Tumorthherapie.

Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragées usw. infrage. die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelantine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talkum usw., enthalten. Die einzelnen Dosierungseinheiten für die orale Applikation können beispielsweise 5 bis 500 mg des Wirkstoffs enthalten.

Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnußöl, Baumwollsaamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Form einer Lösung formuliert werden, die für die orale Verabreichung bestimmt ist und die neben der aktiven Verbindung der allgemeinen Formel I enthält

- a) ein pharmazeutisch verträgliches Öl und/oder
- b) eine pharmazeutisch verträgliche lipophile oberflächenaktive Substanz und/oder
- c) eine pharmazeutisch verträgliche hydrophile oberflächenaktive Substanz und/oder
- d) ein pharmazeutisch verträgliches wassermischbares Lösungsmittel.

Hierzu wird außerdem auf die WO 97/21440 verwiesen.

Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird.

Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.

Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen) eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie nachstehend beschrieben hergestellt werden. Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung analoger Reagenzien zu den in den Beispielen enthaltenen Angaben lassen sich weitere Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

Diejenigen Seitenketten R<sup>11</sup>, die keine Schwefelfunktion enthalten, lassen sich analog wie die entsprechenden 7 $\alpha$ -ständigen Seitenketten der in der PCT/EP98/08470 beschriebenen Verbindungen aufbauen, wobei jetzt von dem hier in Beispiel 1d beschriebenen 11 $\beta$ -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol bzw. Beispiel 3a beschriebenen 11 $\beta$ -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol auszugehen ist.

Eine Thiobrücke in der Seitenkette kann mit Natriumperiodat zum Sulfoxid oxidiert werden; mit einer Persäure als Oxidationsmittel, z.B. *m*-Chlorperbenzoesäure, werden aus den Sulfiden die Sulfone erhalten.

Die Verseifung von Estergruppierungen sowie Veresterung und Veretherung freier Hydroxygruppen erfolgt jeweils nach etablierten Verfahren der organischen Chemie. Durch Beachtung der unterschiedlichen Reaktivität der veresterten und freien 3- und 17-Hydroxygruppe lassen sich die 3,17-Diester selektiv in 3-Position spalten und die 3-Hydroxy-17-acyloxy-Verbindung läßt sich dann gezielt in 3-Position weiter funktionalisieren; genauso gut ist es möglich, die 3,17-Dihydroxyverbindung selektiv nur in 3-Position zu verestern oder zu verethern und dann gezielt in 17-Position einen anderen als bereits in 3-Stellung sich befindenden Rest einzuführen.

Die Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ebenfalls nach gängigen Verfahren aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I herstellen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

## Beispiel 1

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

a) 11 $\beta$ -[5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ -estr-9-en-5,17 $\beta$ -diol

1,82 g Magnesium in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff mit einer Lösung von 21,1 g 1-Brom-5-*tert*-butyldimethylsilyloxypentan [Tetrahedron Letters 1982, 4147-4150] in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran zum Grignardreagenz umgesetzt. Bei 0 °C gibt man 0,25 g Kupfer-(I)-chlorid hinzu und rührt 15 Minuten nach, bevor man eine Lösung von 9,36 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5,10 $\alpha$ -epoxy-5 $\alpha$ -estr-9(11)-en-17 $\beta$ -ol [Neef G. et. al., Tetrahedron, (1993), 49, S. 833-840)] in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran so zutropft, dass die Innentemperatur nicht über 8 °C ansteigt. Nach beendeter Zugabe wird für 90 Minuten bei Eisbadkühlung nach-gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch unter Rühren auf gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten Essigesterphasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natrium-sulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Präparative Säulenchro-matographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 5,02 g 11 $\beta$ -[5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ -estr-9-en-5,17 $\beta$ -diol als Schaum.

b) 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(5-hydroxypentyl)estra-4,9-dien-3-on

4,96 g 11 $\beta$ -[5-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)pentyl]-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ -estr-9-en-5,17 $\beta$ -diol in 36 ml Tetrahydrofuran werden mit 40 ml Eisessig und 20 ml Wasser 3 Stunden bei 50 °C Badtemperatur unter Stickstoff gerührt. Dann wird vorsichtig auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natrium-chloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton als Eluenten erhält man 3,57 g 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(5-hydroxypentyl)estra-4,9-dien-3-on als Schaum.

c) 11 $\beta$ -(5-Hydroxypentyl)-9 $\xi$ -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

Eine Lösung von 1,08 g 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -(5-hydroxypentyl)estra-4,9-dien-3-on in 19 ml Ethanol wird mit 0,19 g Palladium auf Aktivkohle 20 Stunden bei 100 °C Badtem-peratur

unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, mit Essigester nachgewaschen, das Filtrat zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit Hexan/Aceton chromatographiert. Umkristallisation aus Methylenchlorid führt zu 0,46 g 11 $\beta$ -(5-Hydroxypentyl)-9 $\xi$ -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol vom Schmelzpunkt 152 °C.

d) 11 $\beta$ -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

426 mg 11 $\beta$ -(5-Hydroxypentyl)-9 $\xi$ -estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 7,2 ml Tetrachlorkohlenstoff und 2,4 ml Acetonitril suspendiert, mit 682 mg Triphenyl-phosphin versetzt und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit Methylenchlorid versetzt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Durch präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester kann das 9 $\beta$ -Isomere abgetrennt werden. Anschließende Kristallisation aus Methylenchlorid liefert 238 mg 11 $\beta$ -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol vom Schmelzpunkt 159 °C.

e) 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

189 mg 11 $\beta$ -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 3 ml getrocknetem Dimethylformamid gelöst, mit 598 mg Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amin [DE 196 35 525.7] versetzt und 24 Stunden bei 100 °C unter Stickstoff gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch abgekühlt ist, wird mit Essigester verdünnt, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Essigester/Methanol als Eluenten erhält man 222 mg 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluorpentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum;  $[\alpha]_D^{22} = +72,1^\circ$  (c = 0,172 in Chloroform).

## Beispiel 2

11 $\beta$ -(5-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamino}pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

98 mg 11 $\beta$ -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 1,5 ml getrock-netem Dimethylformamid gelöst, mit 3 ml 3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]-propylamin versetzt und 16 Stunden bei 80 °C Badtemperatur unter Stickstoff gerührt. Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird mit Essigester verdünnt, einmal mit Wasser und zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchroma-tographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol unter Zusatz von Ammoniak führt zu 31 mg 11 $\beta$ -(5-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamino}pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum.

### Beispiel 3

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl} amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

#### a) 11 $\beta$ -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

1,46 g 11 $\beta$ -(5-Chlorpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 24 ml Ethyl-methylketon gelöst, mit 1,82 g Natriumiodid versetzt und über Nacht bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Natriumthiosulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 1,86 g 11 $\beta$ -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt wird.

#### b) 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl} amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

1,0 g 11 $\beta$ -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 2,47 g Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl} amin werden in 21 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol



als Eluenten liefert 0,69 g 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = +62,2^\circ$  ( $c = 0,519$  in Chloroform).

#### Beispiel 4

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

250 mg 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 8,1 ml Methanol und 0,44 ml Wasser gelöst, mit 161 mg Natriummetaperiodat versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulen-chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 53 mg 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = +58,9^\circ$  ( $c = 0,501$  in Chloroform).

#### Beispiel 5

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

839 mg 11 $\beta$ -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 1,42 g Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin werden in 18 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 90 Minuten bei 80 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchlorid-lösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulenchroma-tographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 0,94 g 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = +75,0^\circ$  ( $c = 0,5$  in Chloroform).

#### Beispiel 6

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

630 mg 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 17,4 ml Methanol und 0,95 ml Wasser gelöst, mit 329 mg Natriummetaperiodat versetzt und bei Raumtemperatur 16 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulen-chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 216 mg 11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = + 54,1^\circ$  ( $c = 0,501$  in Chloroform).

Beispiel 7

11 $\beta$ -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

820 mg 11 $\beta$ -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 458 mg (S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin werden in 16 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 3 Stunden bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktions-lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 561 mg 11 $\beta$ -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = + 33,1^\circ$  ( $c = 0,5195$  in Chloroform).

Beispiel 8

11 $\beta$ -{5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

975 mg 11 $\beta$ -(5-Iodpentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 540 mg (S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin werden in 19 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 3 Stunden bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktions-lösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung

gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Chromatographie an Kieselgel mit Methylen-chlorid/Methanol liefert 222 mg 11 $\beta$ -{5-[(2S)-2-[[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinyl-methyl]pyrrolidin-1-yl]pentyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = +42,6^\circ$  ( $c = 0,5145$  in Chloroform).

### Beispiel 9

11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

a) 11 $\beta$ -{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]phenyl}-3,3-(2,2-dimethyltrimethylen-dioxy)-5 $\alpha$ -estr-9-en-5,17 $\beta$ -diol

1,94 g Magnesiumspäne werden unter Stickstoff in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt und mit ca. 2,5 g 1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol in 4 ml absolutem Tetrahydrofuran sowie einer Spatelspitze Iod versetzt. Nachdem die Reaktion angesprungen ist, werden die restlichen 22,8 g 1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol in 36 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und nach beendeter Zugabe für 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Dann wird auf 0 °C abgekühlt, mit 267 mg Kupfer-(I)-chlorid versetzt und 30 Minuten in der Kälte nachgerührt. Anschließend wird bei Eisbadkühlung 10 g 3,3-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-5,10 $\alpha$ -epoxy-5 $\alpha$ -estr-9(11)-en-17 $\beta$ -ol so zugetropft, dass die Innentemperatur + 8°C nicht übersteigt. Nach 2 Stunden Rühren bei 0 °C wird das Reaktionsgemisch in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten führt zu 11,97 g 11 $\beta$ -{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]phenyl}-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ -estr-9-en-5,17 $\beta$ -diol.

b) 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -{4-(2-hydroxyethyl)phenyl}estra-4,9-dien-3-on

11,27 g 11 $\beta$ -{4-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]phenyl}-3,3-(2,2-dimethyltrimethylenedioxy)-5 $\alpha$ -estr-9-en-5,17 $\beta$ -diol werden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 86 ml Eisessig sowie 43 ml Wasser versetzt und 1 Stunde bei 50 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung vorsichtig in eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit gesättigter

Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Aceton als Eluenten 6,73 g 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on als Schaum.

c) 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxyestra-4,9-dien-3-on

6,32 g 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on werden in 160 ml Methylenchlorid gelöst, mit 7,65 g Triphenylphosphin sowie 16,1 ml Perchlor-aceton versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und an Kieselgel mit Hexan/Essigester sowie Methylenchlorid/Methanol als Eluenten chromatographiert. Man erhält 3,19 g 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxyestra-4,9-dien-3-on als Schaum.

d) 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

Eine Lösung von 2,94 g 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]-17 $\beta$ -hydroxyestra-4,9-dien-3-on in 70 ml Ethanol wird mit 458 mg Palladium auf Aktivkohle 5 Stunden bei 100 °C Badtemperatur unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird über Celite filtriert, mit Ethanol nachgewaschen und im Vakuum eingengt. Prä-parative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 522 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum.

e) 11 $\beta$ -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

312 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 5 ml Ethylmethylketon gelöst, mit 341 mg Natriumiodid versetzt und 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Thiosulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 382 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

f) 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

382 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 603 mg Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amin werden in 7,5 ml N-Methylpyrrolidon

gelöst und 150 Minuten bei 90 °C Badtemperatur gerührt. Nach-dem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf verdünnte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Prä-parative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 180 mg 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = -14,4^\circ$  (c = 0,502 in Chloroform).

### Beispiel 10

11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

205 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 633 mg Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amin werden in 5 ml Dimethyl-formamid gelöst, 5 Stunden bei 90 °C Badtemperatur und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in halbgesättigte Natriumchlorid-lösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten chromatographiert. Man erhält 54 mg 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfonyl]propyl}amino)ethyl]-phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = -12,9^\circ$  (c = 0,509 in Chloroform).

### Beispiel 11

11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfonyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

a) 11 $\beta$ -[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

Eine Lösung von 11,7 g 17 $\beta$ -Hydroxy-11 $\beta$ -[4-(2-hydroxyethyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-on in 295 ml Methanol wird mit 8,54 g Palladiumhydroxid auf Aktivkohle (20%) und 2,16 g Magnesiumoxid 5 Stunden bei 70 °C Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, mit Methanol gewaschen und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Hexan/Aceton als Eluenten chromatographiert. Man erhält 4,54 g 11 $\beta$ -[4-(2-

Hydroxyethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = -175,5^\circ$  (c = 0,502 in Pyridin).

b) 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

4,50 g 11 $\beta$ -[4-(2-Hydroxyethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 114 ml Methylenchlorid gelöst und nacheinander mit 5,45 g Triphenylphosphin und 11,5 ml Perchloraceton versetzt. Anschließend wird 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten chromatographiert. Man erhält 4,02 g 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = +10,7^\circ$  (c = 0,503 in Chloroform).

c) 11 $\beta$ -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

411 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Chlorethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 6,5 ml Ethylmethylketon gelöst, mit 449 mg Natriumiodid versetzt und 16 Stunden bei 90 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in verdünnte Natriumchlorid-Lösung gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, mit Thiosulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 479 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Rohprodukt, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

d) 11 $\beta$ -[4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

470 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 554 mg Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amin werden in 9 ml N-Methylpyrrolidon gelöst und 2 Stunden bei 90 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 93 mg 11 $\beta$ -[4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)-ethyl]phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = -31,8^\circ$  (c = 0,513 in Chloroform).

11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

68 mg 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 2 ml Methanol und 0,12 ml Wasser gelöst, mit 28 mg Natriummetaperiodat versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid / Methanol unter Zusatz von Ammoniak als Laufmittel gereinigt. Man erhält 31 mg 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = -33,3^\circ$  ( $c = 0,51$  in Chloroform).

#### Beispiel 13

11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

466 mg 11 $\beta$ -[4-(2-Iodethyl)phenyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol und 359 mg Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin werden in 9 ml N-Methyl-pyrrolidon gelöst und 4 Stunden bei 40 °C Badtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird der Ansatz auf halb-gesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulen-chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol als Eluenten liefert 256 mg 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = -20,2^\circ$  ( $c = 0,505$  in Chloroform).

#### Beispiel 14

11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

100 mg 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol werden in 2,6 ml Methanol und 0,15 ml Wasser

gelöst, mit 36 mg Natriummetaperiodat versetzt und 4 Stunden bei Raum-temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Methylenchlorid/Methanol unter Zusatz von Ammoniak als Laufmittel gereinigt. Man erhält 48 mg 11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]-phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol als Schaum,  $[\alpha]_D^{22} = -28,8^\circ$  ( $c = 0,511$  in Chloroform).

### Herstellung der Reagentien

#### 3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamin

25 g S-(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)thioacetat [Singh S. M. et. al., Tet. Lett., (1994), 35, S. 9141-9144] werden bei 0 °C in 250 ml absolutem Acetonitril vorgelegt und tropfenweise mit 39,2 ml einer 30 %igen Natriummethylatlösung versetzt. Es wird noch 15 Minuten in der Kälte nachgerührt, bevor 23,2 g 3-Brompropylamin Hydrobromid portionsweise eingetragen werden. Anschließend wird 1 Stunde bei 0 °C nachgerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol unter Zusatz von Ammoniak als Eluenten, erhält man 22,54 g 3-[(4,4,5,5,5-Pentafluorpentyl)sulfanyl]propylamin.

#### Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amin

##### a) S-(2-Pyridylmethyl)thioacetat

10,0 g 2-(Chlormethyl)pyridin Hydrochlorid werden in 100 ml Aceton vorgelegt, mit 14,0 g Kaliumthioacetat versetzt und bei 80 °C 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und auf Wasser gegeben. Es wird dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten org-anischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach präparativer Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten erhält man 9,78 g S-(2-Pyridylmethyl)thioacetat.

##### b) 2-[(3-Chlorpropyl)sulfanylmethyl]pyridin



9,78 g S-(2-Pyridylmethyl)thioacetat in 90 ml absolutem Methanol werden unter Eiskühlung tropfenweise mit 10,9 ml einer 30 %igen methanolischen Natriummethylatlösung versetzt und nach beendeter Zugabe 20 Minuten nachgerührt. Dann wird bei 4 °C 8,6 ml 1-Brom-3-chlorpropan zugetropft und 2 Stunden in der Kälte und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 11,7 g 2-[(3-Chlor-propyl)sulfanylmethyl]pyridin.

c) Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amin

In einem Druckgefäß werden 5,85 g 2-[(3-Chlorpropyl)sulfanylmethyl]pyridin in 33,5 ml Tetrahydrofuran mit 11,7 g Natriumiodid versetzt. Anschließend werden bei -20 °C 17,05 g Methylamin einkondensiert und über Nacht im Druckgefäß auf 50 °C Badtemperatur erwärmt. Nachdem das Reaktionsgefäß bei -20 °C geöffnet wurde, läßt man auf Raumtemperatur kommen, um überschüssiges Methylamin abdampfen zu lassen. Die Reaktionslösung wird in verdünnte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhält 5,7 g Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}-amin als Rohprodukt.

Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin

a) 1-[(3-Brompropyl)sulfanylmethyl]-4-(trifluormethyl)benzol

25,0 g 4-(Trifluormethyl)benzylbromid werden in 84 ml Acetonitril vorgelegt, mit 8,3 ml Trimethylensulfid versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingengt und an Kieselgel mit Hexan/ Methylenchlorid chromatographiert. Man erhält 29,47 g 1-[(3-Brompropyl)sulfanyl-methyl]-4-(trifluormethyl)benzol als Öl.

b) Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin

Zu einer Lösung von 10,0 g 1-[(3-Brompropyl)sulfanylmethyl]-4-(trifluormethyl)benzol in 37,0 ml Tetrahydrofuran werden bei -20 °C 18,8 g Methylamin kondensiert und über Nacht im Druckgefäß bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Reaktionsgefäß bei -20 °C geöffnet wurde, läßt man auf Raumtemperatur kommen, um überschüssiges Methylamin

abdampfen zu lassen. Die Reaktionslösung wird in verdünnte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 8,32 g Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amin als Rohprodukt.

1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol

70 g 2-(4-Bromphenyl)ethanol werden in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 4,97 g Imidazol versetzt. Anschließend werden 55 g *tert*-Butyldimethylsilyl-chlorid in 230 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 111 g 1-Brom-4-[2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]benzol als klares Öl.

(S)-2-[[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl]pyrrolidin

a) (S)-*tert*-Butyl-2-[[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl]pyrrolidin-1-carboxylat

Zu einer Lösung aus 1,4 g 4-(Trifluormethyl)thiophenol in 15 ml absolutem Aceton werden unter Inertgas bei 0 °C 1,93 ml einer 30 %igen Natriummethylatlösung langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 Minuten in der Kälte nachgerührt, bevor 1,85 g (S)-*tert*-Butyl-2-(brommethyl)pyrrolidin-1-carboxylat [Katzenellenbogen J. A. et. al.; J. Med. Chem. (1994), 37, S. 928-937] in 5 ml absolutem Aceton zugetropft werden. Anschließend wird 30 Minuten in der Kälte und 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben, dreimal mit Diethylether extrahiert, zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Präparative Säulenchromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester als Eluenten liefert 1,8 g (S)-*tert*-Butyl-2-[[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl]pyrrolidin-1-carboxylat als Öl.

b) (S)-2-[[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl]pyrrolidin

920 mg (S)-*tert*-Butyl-2-[[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl]pyrrolidin-1-carboxylat, werden zu einer auf 0 °C gekühlten Mischung aus 7,2 ml Trifluoressigsäure, 0,22 ml Triisopropylsilan und 0,30 ml Wasser gegeben und für 1 Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit 10%iger Kaliumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen,

über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 458 mg (S)-2-{{4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}-pyrrolidin als Rohprodukt.

(S)-2-{{4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}pyrrolidin

a) (S)-*tert*-Butyl-2-{{4-(trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat

1,0 g (S)-*tert*-Butyl-2-{{4-(trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat wird in 48 ml Methanol und 2,6 ml Wasser gelöst, mit 833 mg Natriummetaperiodat versetzt, 2 Tage bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in halbgesättigte Natriumchloridlösung gegeben, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Säulenchromatographie mit Hexan/Aceton als Eluenten gereinigt. Man erhält 929 mg (S)-*tert*-Butyl-2-{{4-(trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat.

b) (S)-2-{{4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}pyrrolidin

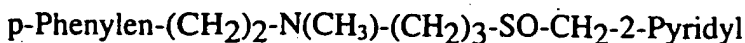
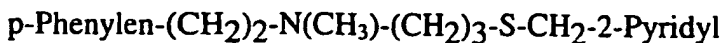
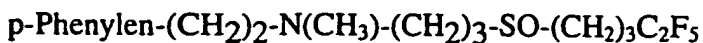
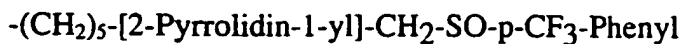
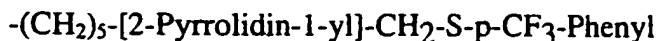
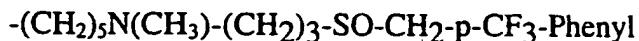
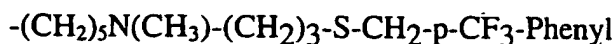
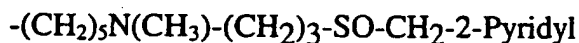
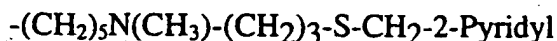
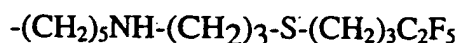
920 mg (S)-*tert*-Butyl-2-{{4-(trifluormethyl)phenyl}sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-carboxylat, werden zu einer auf 0 °C gekühlten Mischung aus 7,2 ml Trifluoressigsäure, 0,22 ml Triisopropylsilan und 0,30 ml Wasser gegeben, kurzzeitig auf Raumtemperatur erwärmt, bis das Edukt gelöst ist und dann für 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit 10%iger Kaliumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt, dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 549 mg (S)-2-{{4-(Trifluormethyl)phenyl}sulfinyl}pyrrolidin als Rohprodukt.

wobei wenn A ein Phenylrest und B ein Trimethylenrest ist,  $R^{21}$  und  $R^{20}$  nicht eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidinring bilden,  
und

$R^{17a}$  in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-5}$ -Alkyl-, eine  $C_{2-5}$ -Alkenyl- oder eine  $C_{2-5}$ -Alkynylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe  
oder gemeinsam mit dem Rest  $OR^{17b}$  ein Ketosauerstoffatom bedeutet, und

$R^{17b}$  ein Wasserstoffatom oder einen Rest der Teilformel  $R^{17'}-C(O)-$ , worin  $R^{17'}$  ein Wasserstoffatom oder ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen ist, bedeutet.

2. 11 $\beta$ -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin  $R^3$  ein Wasserstoffatom ist.
3. 11 $\beta$ -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin  $R^3$  ein Benzoylrest ist.
4. 11 $\beta$ -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin  $R^{17b}$  ein Wasserstoffatom ist
5. 11 $\beta$ -substituierte-Estratriene nach Anspruch 1, worin  $R^{11}$  aus der Gruppe der folgenden Seitenketten ausgewählt ist



p-Phenylene-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-S-CH<sub>2</sub>-p-CF<sub>3</sub>-Phenyl

p-Phenylene-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-SO-CH<sub>2</sub>-p-CF<sub>3</sub>-Phenyl

- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)H
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>H
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH=CF-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH=CF-C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH=CF-C<sub>5</sub>F<sub>11</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH=CF-C<sub>7</sub>F<sub>15</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-1-Pyrrolidinyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OPhenyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OBenzyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Pyridyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Phenyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-p-Tolyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-p-Ethoxyphenyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-p-Tolyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-p-Chlorophenyl
- (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-Phenyl

-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-p-Br-Phenyl

-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-p-CF<sub>3</sub>-Phenyl

6. 11 $\beta$ -langkettig substituierte Estratriene der allgemeinen Formel I, nämlich

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(5-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentyl)sulfanyl]propylamino}pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -[5-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfinyl]propyl}amino)pentyl]estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfanylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(5-[(2S)-2-{[4-(Trifluormethyl)phenyl]sulfinylmethyl}pyrrolidin-1-yl]pentyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(4-[2-(Methyl{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(4-[2-(Methyl{3-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]propyl}amino)ethyl]phenyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluormethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl)estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{4-[2-(Methyl{3-[4-(trifluoromethyl)benzylsulfanyl]propyl}amino)ethyl]phenyl}estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{5-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{5-[methyl-nonyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{5-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{6-[methyl-(8,8,9,9,9-pentafluor-nonyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{6-[methyl-(9,9,10,10,10-pentafluor-decyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(5-(methyl-amino)-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -(5-pyrrolidin-1-yl-pentyl)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{5-[methyl-(4,4,5,5,5-pentafluor-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{5-[methyl-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluor-nonyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{5-[(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluor-undecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

11 $\beta$ -{5-[methyl-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluor-hexyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{6-[methyl-(7,7,8,8,8-pentafluor-octyl)-amino]-hexyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluor-decyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-tridecafluor-dodecyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,14-heptadecafluor-tetradecyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluor-pent-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Dodecafluor-oct-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-hexadecafluor-dec-2-enyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-phenoxy-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[(3-Benzoyloxy-propyl)-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[N-methyl-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentyloxy)-propylamino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfinyl)-nonyl]-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(2-p-tolyl-ethyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[[2-(4-Ethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-phenyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-pyridin-3-yl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(3-p-tolyl-propyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[[3-(4-Ethoxy-phenyl)-propyl]-methyl-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol
- 11 $\beta$ -{5-[methyl-(4-methyl-pentyl)-amino]-pentyl}-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\beta$ -diol

7. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.



8. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
4. Januar 2001 (04.01.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

PCT

WO 01/00652 A3

(51) Internationale Patentklassifikation: C07J 41/00,  
43/00, A61K 31/565, 31/58, A61P 5/32, 5/30

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05969

(22) Internationales Anmeldedatum:  
26. Juni 2000 (26.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 29 715.0 24. Juni 1999 (24.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): SCHERING AKTIENGESellschaft  
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-133353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOELMANN, Rolf  
[DE/DE]; Kühler Weg 6A, D-14055 Berlin (DE). HEIN-  
RICH, Nikolaus [DE/DE]; Sponholzstrasse 8, D-12159  
Berlin (DE). KROLL, Jorg [DE/DE]; Horst-Kohl-Strasse  
3, D-12157 Berlin (DE). SAUER, Gerhard [DE/DE];  
Königsbacher Zeile 41a, D-13465 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,  
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,  
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

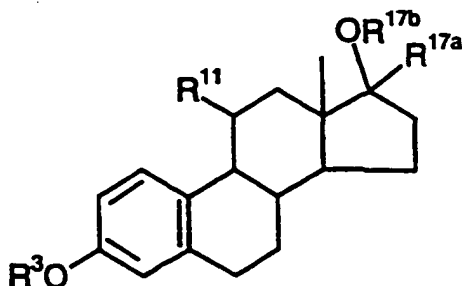
— Mit internationalem Recherchenbericht.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 10. Mai 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 11 $\beta$  LONG-CHAIN SUBSTITUTED ESTRADIENES, METHOD FOR THEIR PRODUCTION, PHARMACEUTI-  
CAL PREPARATIONS CONTAINING SAID 11 $\beta$  LONG-CHAIN SUBSTITUTED ESTRADIENES, AND THEIR USE FOR  
PRODUCING MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: 11 $\beta$ -LANGKETTIG-SUBSTITUIERTE ESTRADIENE, VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG, PHARMA-  
ZEUTISCHE PRÄPARATE, DIE DIESE 11 $\beta$ -LANGKETTIG-SUBSTITUIERTEN ESTRADIENE ENTHALTEN, SOWIE DE-  
REN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel 11 $\beta$  long-chain substituted estradienes of general formula (I), wherein R<sup>11</sup> is a long-chain residue with one nitrogen and optionally one sulfur atom, that can additionally be terminally functionalized with a perfluoroalkyl group or an optionally substituted aryl group. The inventive compounds are characterized by antiestrogenic or tissue-selective estrogenic properties and are useful in the production of medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 11 $\beta$ -langkettig-substituierten Estradiene der allgemeinen Formel (I), worin R<sup>11</sup> ein langkettiger, ein

Stückstoff- sowie gegebenenfalls ein Schwefelatom aufweisender Rest ist, der außerdem endständig mit einer Perfluoralkylgruppe oder einem gegebenenfalls substituierten Arylrest funktionalisiert sein kann. Die Verbindungen verfügen über antiestrogene oder gewebe selektive estrogene Eigenschaften und sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

WO 01/00652 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inta Jonal Application No

PCT/EP 00/05969

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J41/00 C07J43/00 A61K31/565 A61K31/58 A61P5/32  
A61P5/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 13123 A (ROUSSEL UCLAF) 8 July 1993 (1993-07-08) page 17, line 16 - line 30; examples 1,10-13,39,50,61,93-95	1-8
Y	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29 August 1990 (1990-08-29) page 11, line 34 - line 40; examples 2-4	1-8
Y	WO 97 30697 A (UNIV NORTH CAROLINA ; SMART ROBERT C (US); OH HYE SUN (US)) 28 August 1997 (1997-08-28) claim 8	1-8
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2001

Date of mailing of the international search report

20 February 2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No

PCT/EP 00/05969

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	C LOBACCARO ET AL: "Steroidal Affinity Labels of the Estrogen Receptor. 3. Estradiol 11.beta.-n-Alkyl Derivatives Bearing a Terminal Electrophilic Group: Anti-estrogenic and Cytotoxic Properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 40, no. 14, 4 July 1997 (1997-07-04), pages 2217-2227, XP002100729 ISSN: 0022-2623 page 2218; figure 1; example 12B page 2219, column 2; table 1 page 2221; table 2	1-8
X	EP 0 850 647 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 1 July 1998 (1998-07-01)	1-4,7,8
Y	page 5, line 10-17 - line 32-35; examples A-E page 7; table 1 anspruch 5, Verbindungen 1,6 und 11	1-8
X	WO 98 28324 A (BOUALI YAMINA ;NIQUE FRANCOIS (FR); HOECHST MARION ROUSSEL INC (FR) 2 July 1998 (1998-07-02)	1-4,7,8
Y	page 1, line 32 - line 36; examples 1,2,4-6 page 17; table 1	1-8
X	WO 99 25725 A (NIQUE FRANCOIS ;HOECHST MARION ROUSSEL INC (FR)) 27 May 1999 (1999-05-27)	1-8
	page 19, line 7 - line 10; examples 1-3,7-9,13,15 page 36; table 1	
X	FR 2 640 977 A (ROUSSEL UCLAF) 29 June 1990 (1990-06-29)	1-4,7,8
Y	examples 4-6,10,11 page 25; table 1 page 26, line 34-36 page 6, line 8,9 page 7, line 30,31	1-8
P,Y	WO 00 31112 A (LOOZEN HUBERT JAN JOZEF ;AKZO NOBEL NV (NL); SCHOONEN WILHELMUS GE) 2 June 2000 (2000-06-02) page 14A; examples 3,5,6,11 page 14; examples 3,5,6,11; table A	1-8

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05969

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority found that this International Application contains several inventions or groups of inventions, as follows:

1. Claims Nos.: 1-8 (partially)

Compounds of the general formula (I), wherein A represents a direct bond and B represents a straight-chain or branched-chain alkylene, alkenylene or alkynylene group with 4, 5 or 6 carbon atoms, the pharmaceutical preparations and uses thereof.

2. Claims Nos.: 1-8 (partially)

Compounds of the general formula (I), wherein A represents a phenyl group and B represents a methylene, ethylene, propylene or thrimethylene group, the pharmaceutical preparations and uses thereof.

3. Claims Nos.: 1-4, 7, 8 (partially)

Compounds of the general formula (I), wherein A represents a phenylenoxy group which is bound to the 11 carbon atom of the steroid via a carbon atom, and B represents an ethylene group, the pharmaceutical preparations and uses thereof.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/EP 00/05969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9313123 A	08-07-1993	FR 2685332 A	25-06-1993
		AT 165365 T	15-05-1998
		AU 666916 B	29-02-1996
		AU 3357093 A	28-07-1993
		CA 2124339 A	08-07-1993
		CN 1075722 A,B	01-09-1993
		DE 69225243 D	28-05-1998
		DE 69225243 T	29-10-1998
		DK 623140 T	15-02-1999
		EP 0623140 A	09-11-1994
		ES 2115754 T	01-07-1998
		FI 942944 A	17-06-1994
		HU 68068 A	29-05-1995
		IL 104105 A	13-07-1997
		JP 7502281 T	09-03-1995
		MX 9207421 A	01-07-1993
		NZ 246624 A	21-12-1995
		RU 2111213 C	20-05-1998
		ZA 9209859 A	20-12-1993
EP 0384842 A	29-08-1990	FR 2643638 A	31-08-1990
		AT 99320 T	15-01-1994
		AU 631853 B	10-12-1992
		AU 5007290 A	30-08-1990
		CA 2010826 A	24-08-1990
		CN 1046166 A	17-10-1990
		DE 69005480 D	10-02-1994
		DE 69005480 T	19-05-1994
		DK 384842 T	28-03-1994
		ES 2062431 T	16-12-1994
		FR 2665901 A	21-02-1992
		HU 55032 A,B	29-04-1991
		IE 63483 B	03-05-1995
		JP 2268194 A	01-11-1990
		JP 3009169 B	14-02-2000
		MX 19599 A	29-04-1994
		OA 9195 A	30-06-1992
		PL 162151 B	30-09-1993
		PT 93263 A,B	31-08-1990
		US 5707982 A	13-01-1998
WO 9730697 A	28-08-1997	US 5149696 A	22-09-1992
		US 5290771 A	01-03-1994
		ZA 9001356 A	24-04-1991
		US 5965551 A	12-10-1999
		AU 725243 B	12-10-2000
		AU 2051397 A	10-09-1997
		CA 224725° A	28-08-1997
EP 0850647 A	01-07-1998	EP 0938296 A	01-09-1999
		JP 2000505454 T	09-05-2000
		NZ 331487 A	28-05-1999
		FR 2757399 A	26-06-1998
		JP 10182466 A	07-07-1998
WO 9828324 A	02-07-1998	US 6011026 A	04-01-2000
		US 5981516 A	09-11-1999

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828324 A		AU 726350 B	02-11-2000
		AU 5667898 A	17-07-1998
		BR 9714433 A	02-05-2000
		CN 1247541 A	15-03-2000
		CZ 9902278 A	15-09-1999
		EP 0946585 A	06-10-1999
		HR 970711 A	31-10-1998
		NO 993125 A	20-08-1999
		PL 334124 A	14-02-2000
		SK 83099 A	18-01-2000
		ZA 9711324 A	19-01-1999
WO 9925725 A	27-05-1999	FR 2771096 A	21-05-1999
		AU 1242699 A	07-06-1999
		BR 9814201 A	26-09-2000
		EP 1032584 A	06-09-2000
		HR 20000315 A	31-10-2000
		NO 20002483 A	17-07-2000
FR 2640977 A	29-06-1990	FR 2528434 A	16-12-1983
		AT 23344 T	15-11-1986
		AT 46702 T	15-10-1989
		CA 1220780 A	21-04-1987
		DE 3367396 D	11-12-1986
		DE 3380628 D	02-11-1989
		EP 0097572 A	04-01-1984
		EP 0196707 A	08-10-1986
		JP 1754189 C	23-04-1993
		JP 4043077 B	15-07-1992
		JP 59046299 A	15-03-1984
		US 5043332 A	27-08-1991
		US 4547493 A	15-10-1985
		US 4634696 A	06-01-1987
		US 4978657 A	18-12-1990
WO 0031112 A	02-06-2000	AU 1967300 A	13-06-2000



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J41/00 C07J43/00 A61K31/565 A61K31/58 A61P5/32  
A61P5/30

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 93 13123 A (ROUSSEL UCLAF) 8. Juli 1993 (1993-07-08) Seite 17, Zeile 16 - Zeile 30; Beispiele 1,10-13,39,50,61,93-95	1-8
Y	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29. August 1990 (1990-08-29) Seite 11, Zeile 34 - Zeile 40; Beispiele 2-4	1-8
Y	WO 97 30697 A (UNIV NORTH CAROLINA ; SMART ROBERT C (US); OH HYE SUN (US)) 28. August 1997 (1997-08-28) Anspruch 8	1-8

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Februar 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20. 02. 2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	C LOBACCARO ET AL: "Steroidal Affinity Labels of the Estrogen Receptor. 3. Estradiol 11.beta.-n-Alkyl Derivatives Bearing a Terminal Electrophilic Group: Anti-estrogenic and Cytotoxic Properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, Bd. 40, Nr. 14, 4. Juli 1997 (1997-07-04), Seiten 2217-2227, XP002100729 ISSN: 0022-2623 Seite 2218; Abbildung 1; Beispiel 12B Seite 2219, Spalte 2; Tabelle 1 Seite 2221; Tabelle 2	1-8
X	EP 0 850 647 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 1. Juli 1998 (1998-07-01)	1-4,7,8
Y	Seite 5, Zeile 10-17 - Zeile 32-35; Beispiele A-E Seite 7; Tabelle 1 anspruch 5, Verbindungen 1,6 und 11	1-8
X	WO 98 28324 A (BOUALI YAMINA ;NIQUE FRANCOIS (FR); HOECHST MARION ROUSSEL INC (FR) 2. Juli 1998 (1998-07-02)	1-4,7,8
Y	Seite 1, Zeile 32 - Zeile 36; Beispiele 1,2,4-6 Seite 17; Tabelle 1	1-8
X	WO 99 25725 A (NIQUE FRANCOIS ;HOECHST MARION ROUSSEL INC (FR)) 27. Mai 1999 (1999-05-27)	1-8
	Seite 19, Zeile 7 - Zeile 10; Beispiele 1-3,7-9,13,15 Seite 36; Tabelle 1	
X	FR 2 640 977 A (ROUSSEL UCLAF) 29. Juni 1990 (1990-06-29)	1-4,7,8
Y	Beispiele 4-6,10,11 Seite 25; Tabelle 1 Seite 26, Zeile 34-36 Seite 6, Zeile 8,9 Seite 7, Zeile 30,31	1-8
P,Y	WO 00 31112 A (LOOZEN HUBERT JAN JOZEF ;AKZO NOBEL NV (NL); SCHOONEN WILHELMUS GE) 2. Juni 2000 (2000-06-02) Seite 14A; Beispiele 3,5,6,11 Seite 14; Beispiele 3,5,6,11; Tabelle A	1-8

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für eine direkte Bindung und B für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyen-, Alkenylen- oder Alkinylengruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

2. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für einen Phenylrest und B für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen- oder Trimethylengruppe stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

3. Ansprüche: 1-4,7,8 (teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für einen Phenylendioxyrest, wobei dieser über ein Kohlenstoffatom an das 11-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, und B für eine Ethylengruppe stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9313123 A	08-07-1993	FR 2685332 A	25-06-1993
		AT 165365 T	15-05-1998
		AU 666916 B	29-02-1996
		AU 3357093 A	28-07-1993
		CA 2124339 A	08-07-1993
		CN 1075722 A, B	01-09-1993
		DE 69225243 D	28-05-1998
		DE 69225243 T	29-10-1998
		DK 623140 T	15-02-1999
		EP 0623140 A	09-11-1994
		ES 2115754 T	01-07-1998
		FI 942944 A	17-06-1994
		HU 68068 A	29-05-1995
		IL 104105 A	13-07-1997
		JP 7502281 T	09-03-1995
		MX 9207421 A	01-07-1993
		NZ 246624 A	21-12-1995
		RU 2111213 C	20-05-1998
		ZA 9209859 A	20-12-1993
EP 0384842 A	29-08-1990	FR 2643638 A	31-08-1990
		AT 99320 T	15-01-1994
		AU 631853 B	10-12-1992
		AU 5007290 A	30-08-1990
		CA 2010826 A	24-08-1990
		CN 1046166 A	17-10-1990
		DE 69005480 D	10-02-1994
		DE 69005480 T	19-05-1994
		DK 384842 T	28-03-1994
		ES 2062431 T	16-12-1994
		FR 2665901 A	21-02-1992
		HU 55032 A, B	29-04-1991
		IE 63483 B	03-05-1995
		JP 2268194 A	01-11-1990
		JP 3009169 B	14-02-2000
		MX 19599 A	29-04-1994
		OA 9195 A	30-06-1992
		PL 162151 B	30-09-1993
		PT 93263 A, B	31-08-1990
		US 5707982 A	13-01-1998
WO 9730697 A	28-08-1997	US 5149696 A	22-09-1992
		US 5290771 A	01-03-1994
		ZA 9001356 A	24-04-1991
		US 5965551 A	12-10-1999
		AU 725243 B	12-10-2000
		AU 2051397 A	10-09-1997
		CA 2247258 A	28-08-1997
EP 0850647 A	01-07-1998	EP 0938296 A	01-09-1999
		JP 2000505454 T	09-05-2000
		NZ 331487 A	28-05-1999
		FR 2757399 A	26-06-1998
		JP 10182466 A	07-07-1998
WO 9828324 A	02-07-1998	US 6011026 A	04-01-2000
		US 5981516 A	09-11-1999
WO 9828324 A	02-07-1998	FR 2757519 A	26-06-1998

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9828324 A		AU 726350 B	02-11-2000
		AU 5667898 A	17-07-1998
		BR 9714433 A	02-05-2000
		CN 1247541 A	15-03-2000
		CZ 9902278 A	15-09-1999
		EP 0946585 A	06-10-1999
		HR 970711 A	31-10-1998
		NO 993125 A	20-08-1999
		PL 334124 A	14-02-2000
		SK 83099 A	18-01-2000
		ZA 9711324 A	19-01-1999
WO 9925725 A	27-05-1999	FR 2771096 A	21-05-1999
		AU 1242699 A	07-06-1999
		BR 9814201 A	26-09-2000
		EP 1032584 A	06-09-2000
		HR 20000315 A	31-10-2000
		NO 20002483 A	17-07-2000
FR 2640977 A	29-06-1990	FR 2528434 A	16-12-1983
		AT 23344 T	15-11-1986
		AT 46702 T	15-10-1989
		CA 1220780 A	21-04-1987
		DE 3367396 D	11-12-1986
		DE 3380628 D	02-11-1989
		EP 0097572 A	04-01-1984
		EP 0196707 A	08-10-1986
		JP 1754189 C	23-04-1993
		JP 4043077 B	15-07-1992
		JP 59046299 A	15-03-1984
		US 5043332 A	27-08-1991
		US 4547493 A	15-10-1985
		US 4634696 A	06-01-1987
		US 4978657 A	18-12-1990
WO 0031112 A	02-06-2000	AU 1967300 A	13-06-2000

**Translation**

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51667AWOM1XXOO-	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/05969	International filing date (day/month/year) 26 June 2000 (26.06.00)	Priority date (day/month/year) 24 June 1999 (24.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07J 41/00, 43/00, A61K 31/565, 31/58, A61P 5/32, 5/30		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>12</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 27 December 2000 (27.12.00)	Date of completion of this report 10 October 2001 (10.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05969

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-30 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-8 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/05969

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV

**Unity of invention (PCT Rule 13.1)**

The IPEA finds that the present international application covers several (groups of) inventions. These are as follows:

1. Claims 1-8 (in part)

Compounds of the general formula (I), where A is a direct bond and B is a straight-chain or branched chain alkylene, alkenylene or alkynylene group with 4, 5 or 6 carbon atoms; pharmaceutical preparations and uses thereof.

2. Claims 1-8 (in part)

Compounds of the general formula (I), where A is a phenylene group and B is a methylene, ethylene, propylene or trimethylene group; pharmaceutical preparations and uses thereof.

3. Claims 1-4, 7 and 8 (in part)

Compounds of the general formula (I), where A is a phenylenoxy group bound by a carbon atom to the carbon atom in the 11-position on the steroid, and B is an ethylene group; pharmaceutical preparations and uses thereof.

The closest prior art for the purposes of the assessment of unity of invention is the following document, which is cited in the international search report:

D1: WO-A-99/25725

The problem which the present application sets out to solve has to do with the provision of anti-oestrogen drugs (see page 9 of the description, third and fourth paragraphs). The claimed solution to this problem resides in the compounds of formula (I) in Claim 1. The claimed compounds of formula (I) in Claim 1 (also the use of

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05969

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box IV

the said compounds as per Claim 7 and the pharmaceutical preparations derived from them as per Claim 8) are a series of different groups of compounds that can be regarded as a series of different claimed inventions. The estra-1,3,5(10)-triene compounds of formula (I) have a group bearing a long-chain amine group bound in the 11-position on the steroid backbone. Since this group is present in all the compounds covered by formula (I), the group is a shared technical feature which should, *a priori*, establish unity of invention.

However, the same technical feature has already been used in the prior art to solve the same problem; in other words, anti-oestrogen compounds with the aforementioned structural feature have already been described in the prior art (see D1, Examples 1-3, 7-9, 13 and 15, and the table on page 36, which shows the anti-oestrogen effects of the compounds described in Examples 7, 9 and 13 on the basis of suitable experiments).

The compounds described in D1 have all the structural features of the claimed compounds of formula (I). The only way in which the present application excludes these known compounds is by means of an explicit disclaimer in Claim 1 ("such that when A is a phenylene group and B is a trimethylene group, R<sup>20</sup> and R<sup>21</sup> do not form methyl or ethyl groups and do not form a pyrrolidine or piperidine ring together with the nitrogen atom to which they are bound").

Since the aforementioned technical feature has already been used in the prior art to solve the same problem, it is not a "same or corresponding special technical feature" (PCT Rule 13.2) delimiting the claimed invention as a whole (i.e. the compounds of formula (I) in Claim 1) over the prior art. Given that, under PCT Rule 13.1, the unity of claimed subject matter is conditional upon the presence of a "same or corresponding special technical

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05969

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: BOX IV

feature" as defined in PCT Rule 13.2, the claimed invention lacks unity in an *a posteriori* assessment (PCT Rule 13.1).

The subject matter of the application has therefore been divided into groups of compounds with a further technical feature that could serve as a "same or corresponding special technical feature" as defined in PCT Rule 13.2. In the originally filed set of claims, this technical feature (the group between the carbon atom in the 11-position on the steroid and the amine group substituent in the 11-position) was presented as an alternative feature.

In accordance with EPO Decision T110/82, the efficient conclusion of the patent granting process should not be impeded by the unnecessary dividing up of subject matter that belongs together, or by combining subject matter of one type with subject matter of another type in order to save on fees. According to Decision T110/82, it would be unjustified to acknowledge unity of invention in respect of applications which, precisely because of the varied nature of their content, entail a far greater than average amount of work in the patent granting process, since this work would have to be offset by the fees paid for other applications. The subject matter of the present application has therefore been divided up as indicated above.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/05969

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	5, 6	YES
	Claims	1-4, 7, 8	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. First invention

The closest prior art for the first invention as identified above is represented by the following documents:

D3: EP-A-0 384 842

D4: WO-A-97/30697

The following documents are important for the assessment of inventive step in respect of the first claimed invention:

D1: WO-A-99/25725

D5: EP-A-0 850 647

D6: WO-A-98/28324

D7: FR-A-2 640 977

1.1 First invention: Novelty (PCT Article 33(2))

The only difference between the compounds according to independent Claim 1 of the first claimed invention in the present application and the prior art compounds (see document D3, Examples 3 and 4, and document D4, fourth compound in Claim 8) is that in the compounds according to D3 and D4 the group bound to the end of the  $11\beta$  substituent, which corresponds to the group  $-A-B-Z-R^{20}$  in the present application, is an amide group (i.e. steroid- $11\beta$ -A-B-C(O)-NR<sup>21</sup>-R<sup>20</sup>). The compounds according to the first claimed invention

have an amine group in this position (i.e. steroid- $11\beta$ -A-B-NR<sup>21</sup>-R<sup>20</sup>), not an amide group. The compounds according to the first claimed invention as per Claims 1-6 are therefore novel (PCT Article 33(2)). Since the use of the first claimed invention and the pharmaceutical preparations containing it according to Claims 7 and 8 are characterised by the fact that they employ the novel compounds according to the first claimed invention, the subject matter of the first invention as defined in these claims is also novel (PCT Article 33(2)).

**1.2 First invention: Inventive step (PCT Article 33(3))**

The problem addressed by the first claimed invention is that of providing oestrogen antagonists, oestrogen partial antagonists and/or antiproliferatives (see the description, page 9, fourth paragraph). The compounds according to the closest prior art (D3 and D4 - see point 1.1 above) are a solution to this problem (see D3, page 11, lines 34-40, and D4, Claim 8). The only difference between the compounds of independent Claim 1 of the first claimed invention in the present application and the prior art compounds (see document D3, Examples 3 and 4, and document D4, fourth compound in Claim 8) is that in the compounds according to D3 and D4 the group bound to the end of the  $11\beta$  substituent, which corresponds to the group -A-B-Z-R<sup>20</sup> in the present application, is an amide group (i.e. steroid- $11\beta$ -A-B-C(O)-NR<sup>21</sup>-R<sup>20</sup>). The compounds according to the first claimed invention have an amine group in this position (i.e. steroid- $11\beta$ -A-B-NR<sup>21</sup>-R<sup>20</sup>), not an amide group.

Documents D1 and D4 to D7 describe compounds which have an amine group rather than an amide group at the end of the  $11\beta$  substituent on the steroid backbone (see D1, Examples 2, 3, 7-9, 13 and 15; D4, third compound in Claim 8; D5, page 5, compounds A to E, and Claim 8, compounds 1, 6 and 11; D6, Examples 1, 2 and 4-6; D7, Examples 4-6, 10 and 11). These compounds solve the same problem (see D1, page 19, lines 7-10, and page 36, Table 1; D4, Claim 8, third compound; D5, page 7, Table 1, and Claim 8; D6, page 17, Table 1, and the last paragraph; D7, page 6, lines

8-9, page 25, Table 1, page 26, lines 34-36). The only difference between these compounds according to D1 and D4 to D7 and the first claimed invention is that in the known compounds the linking group "A" is a phenylene or phenylenoxy group, not a simple bond. For a person skilled in the art seeking to solve this problem it is obvious that the aforementioned teachings of D1 and D4 to D7 (i.e. 11 $\beta$ -substituted oestrogen compounds with an amine group at the end of the 11 $\beta$  substituent, oestrogen antagonists, oestrogen partial antagonists and/or antiproliferatives) can be applied to the teachings of D3 and D4 (i.e. 11 $\beta$  linear substituted oestrogen compounds with a nitrogen-containing group at the end of the 11 $\beta$  substituent, oestrogen antagonists, oestrogen partial antagonists and/or antiproliferatives). By applying the prior art teachings in this way it is possible to arrive at the compounds according to the first claimed invention. The compounds according to the first claimed invention (Claims 1-6) and their therapeutic uses (Claims 7 and 8) thus constitute an obvious solution to the aforementioned problem and are therefore not inventive (PCT Article 33(3)).

## 2. Second invention

The closest prior art for the second invention as identified above is represented by the following document:

D1: WO-A-99/25725

### 2.1 Second invention: Novelty (PCT Article 33(2))

The compounds according to the closest prior art (see D1, Examples 1-3, 7-9, 13 and 15) have all the structural features of the compounds according to the second claimed invention as per Claim 1. The only difference between the compounds of general formula (I) according to the second claimed invention and the specifically identified compounds from D1 is that the compounds known from D1 are excluded from the scope of Claim 1 by a specific disclaimer ("such that when A is a phenylene group

and B is a trimethylene group,  $R^{20}$  and  $R^{21}$  do not form methyl or ethyl groups and do not form a pyrrolidine or piperidine ring together with the nitrogen atom to which they are bound"). D1 gives a general formula (see formula (I) in Claim 1 of D1) which overlaps formula (I) in Claim 1 of the present application insofar as it relates to compounds according to the second claimed invention. The aforementioned specifically identified compounds from D1 are covered by this overlap. D1 thus provides not only a teaching that relates to the aforementioned specifically identified compounds, but also a generic teaching (a generic formula) which to a large extent coincides with the second claimed invention. Hence the compounds according to the second claimed invention of formula (I) in Claim 1 and the compounds defined in dependent Claims 2-4, which also overlap with the compounds of formula (I) in Claim 1 of D1, are not novel (PCT Article 33(2)). Since the compounds of formula (I) in D1 are also intended for therapeutic uses (see D1, Claims 11-14), the therapeutic uses (Claims 7 and 8) of the compounds according to the second claimed invention as per Claims 1-4 also lack novelty (PCT Article 33(2)).

## 2.2 Second invention: Inventive step (PCT Article 33(3))

The problem addressed by the second claimed invention is that of providing oestrogen antagonists, oestrogen partial antagonists and/or antiproliferatives (see the description, page 9, fourth paragraph). The compounds according to the anticipatory teaching of D1 are also intended to solve this problem (see D1, page 19, lines 7-10). D1 thus describes the same solution to the same problem, and consequently the compounds according to the second claimed invention (Claims 1-6) and their therapeutic uses (Claims 7 and 8) are not inventive (PCT Article 33(3)).

## 3. Third invention

The closest prior art for the third invention as identified above is represented by the following documents:



D5: EP-A-0 850 647

D6: WO-A-98/28324

**3.1 Third invention: Novelty (PCT Article 33(2))**

The compounds according to the closest prior art (see D5, page 5, compounds A to E and Claim 8, compounds 1, 6 and 11; D6, Examples 1, 2 and 4-6) have all the structural features of the compounds according to the third claimed invention as per Claim 1. The only difference between the compounds of general formula (I) according to the third claimed invention and the aforementioned specifically identified compounds is that the compounds known from D1 are excluded from the scope of Claim 1 by specific disclaimers ("such that when A is a phenylenoxy group,  $R^{20}$  and  $R^{21}$  are not both methyl or ethyl at the same time, and when A is a phenylenoxy group and B is an ethylene group,  $OR^{17b}$  cannot be a hydroxyl group and  $R^{17a}$  cannot be a  $C_{1-4}$  alkyl group and  $R^3$  cannot be a hydrogen atom" and "when A is a direct bond or a phenylene group [i.e. when A is not a phenylenoxy group],  $R^{20}$  and  $R^{21}$ , together with the nitrogen atom to which they are bound, form a saturated or unsaturated heterocyclic compound with 5 or 6 members, which optionally contains one or two further heteroatoms chosen from nitrogen, oxygen and sulphur and is optionally substituted").

D5 and D6 give general formulae (see D5, Claim 1, formula (I), and D6, Claim 1, formula (I)) which overlap formula (I) in Claim 1 of the present application insofar as it relates to compounds according to the third claimed invention.

The aforementioned specifically identified compounds in D5 and D6 are covered by this overlap. D5 and D6 thus provide not only a teaching that relates to the aforementioned specifically identified compounds, but also a generic teaching (a generic formula) which to a large extent coincides with the third claimed invention. Hence the compounds according to the third claimed invention of formula (I) in Claim 1 and the compounds defined in dependent Claims 2-4, which also overlap with the

compounds of formula (I) in Claim 1 of D5 and Claim 1 of D6 are not novel (PCT Article 33(2)). Since the compounds of formula (I) in D5 and D6 are also intended for therapeutic uses (see D5, page 7, Table 1, and Claim 8; and D6, page 17, Table 1, and the last paragraph), the therapeutic uses (Claims 7 and 8) of the compounds according to the third claimed invention as per Claims 1-4 also lack novelty (PCT Article 33(2)).

**3.2 Third invention: Inventive step (PCT Article 33(3))**

The problem addressed by the third claimed invention is that of providing oestrogen antagonists, oestrogen partial antagonists and/or antiproliferatives (see the description, page 9, fourth paragraph). The compounds according to the anticipatory teachings of D5 and D6 are also intended to solve this problem (see D5, page 7, Table 1, and Claim 8; and D6, page 17, Table 1, and the last paragraph). D5 and D6 thus describe the same solution to the same problem, and consequently the compounds according to the third claimed invention (Claims 1-6) and their therapeutic uses (Claims 7 and 8) are not inventive (PCT Article 33(3)).

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 11 OCT 2001

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51667AWOM1XXOO-	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05969	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 24/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07J1/00		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 12 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
  
 Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  27/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  10.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Watchorn, P  Tel. Nr. +31 70 340 2207  

**I. Grundlag des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-30                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-8                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:
- ☐ Zeichnungen,             Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung**

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
  - ☒ zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☐ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist
  - ☐ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☒ alle Teile.
  - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	5,6
	Nein: Ansprüche	1-4,7,8

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05969

---

Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-8
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**IV - Einheitlichkeit (Regel 13.1 PCT)**

Die internationale vorläufige Prüfungsbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

**1. Ansprüche: 1-8 (teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für eine direkte Bindung und B für eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

**2. Ansprüche: 1-8 (teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für einen Phenylrest und B für eine Methylen-, Ethylen-, Propylen- oder Trimethylen-Gruppe stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

**3. Ansprüche: 1-4, 7, 8 (teilweise)**

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für einen Phenylenoxyrest, wobei dieser über ein Kohlenstoffatom an das 11-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, und B für eine Ethylen-Gruppe stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

Der zur Beurteilung der Einheitlichkeit der vorliegenden Anmeldung nächstliegende Stand der Technik besteht aus dem folgenden Dokument, das im internationalen Recherchenbericht zitiert wurde:

D1 = WO-A-99/25725.

Das Problem, das vom Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gelöst werden soll, ist mit der Bereitstellung antiestrogen-wirksamer Medikamenten verbunden (siehe Seite 9, Absätze 3-4 der Beschreibung). Die in der vorliegenden Anmeldung beanspruchte Lösung des obengenannten Problems besteht aus den Verbindungen

der Formel (I) des Anspruchs 1. Die beanspruchten Verbindungen der Formel (I) (Anspruch 1 sowie ihre Verwendung gemäß Anspruch 7 und die pharmazeutische Präparate davon des Anspruchs 8) stellen eine Reihe von verschiedenen Gruppen von Verbindungen dar, die als eine Reihe von verschiedenen beanspruchten Erfindungen anzusehen sind. In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß die Estra-1,3,5(10)-trien Verbindungen der Formel (I) eine langkettige Amingruppe aufweisende am 11-Stelle des Steroidgerüsts verbundene Gruppe aufweisen. Da alle Verbindungen, die von der Formel (I) gedeckt sind, diese Gruppe aufweisen, stellt diese Gruppe ein gleiches technisches Merkmal dar, das die a priori Einheitlichkeit der beanspruchten Erfindung feststellen soll.

In diesem Zusammenhang wird aber weiter festgestellt, daß dieses technische Merkmal schon im Stand der Technik zur Lösung des selben Problems verwendet worden ist - d.h. Antiestrogenische Verbindungen, die das obengenannte strukturelle Merkmal aufweisen, schon im Stand der Technik beschrieben worden sind - siehe:

D1 - Beispiele 1-3,7-9,13,15 und die Tabelle auf Seite 36, worin die antiestrogenische Wirksamkeit der Verbindungen der Beispiele 7, 9 und 13 durch geeignete Experimenten gezeigt wird.

Die in D1 beschriebenen Verbindungen entsprechen allen strukturellen Merkmalen der beanspruchten Verbindungen der Formel (I). Sie werden vom beanspruchten Gegenstand der vorliegenden Anmeldung nur dadurch ausgeschlossen, das sie von einem explizitem Proviso gedeckt sind (Anspruch 1 - "...wobei wenn A ein Phenylrest und B eine Trimethylenrest ist, R20 und R21 nicht eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidinring bilden,...").

Da das obengenannte technische Merkmal schon im Stand der Technik zur Lösung desselben Problems verwendet worden ist, stellt es kein besonderes gleiches oder entsprechendes technisches Merkmal im Sinne der Regel 13.2 PCT dar, das die beanspruchte Erfindung (d.h. die Verbindungen der Formel (I) des Anspruchs 1) als ganzes zum Stand der Technik bestimmt. Da die Einheitlichkeit gemäß Regel 13.1 PCT des beanspruchten Gegenstands von der Anwesenheit eines solchen besonderen, gleichen oder entsprechenden technischen Merkmals gemäß Regel 13.2 PCT abhängt,



fehlt es der beanspruchten Erfindung an Einheitlichkeit a posteriori gemäß Regel 13.1 PCT.

Der Gegenstand der Anmeldung ist also in Gruppen von Verbindungen geteilt worden, die ein weiteres technisches Merkmal aufweisen, das die Rolle des besonderen, gleichen oder entsprechenden technisches Merkmals gemäß Regel 13.2 PCT spielen könnte. Dieses technisches Merkmal (die Gruppe zwischen dem 11-Kohlenstoffatom des Steroids und der Amingruppe 11-Substituent) wurde in den ursprünglich eingereichten Ansprüchen als alternatives Merkmal vorgestellt.

Gemäß der Entscheidung T110/82 ist es für einen rationellen Ablauf des Erteilungsverfahrens notwendig, daß Zusammengehöriges nicht unnötig zerstückelt und Verschiedenartiges nicht zum Zweck der Gebührenersparnis zusammengefaßt werden soll. Gemäß T110/82 wäre es ungerechtfertigt, Anmeldungen, die gerade wegen ihres heterogenen Inhalts zu einem weit überdurchschnittlichen Aufwand im Erteilungsverfahren führen, als einheitlich anzusehen, da dieser Aufwand von den Gebühren aus anderen Anmeldungen mitgetragen werden müßte. Deswegen ist der Gegenstand der Anmeldung wie oben geteilt worden.

### **V.1 - Erfindung 1**

Der nächstliegende Stand der Technik gegenüber der obengenannten Erfindung 1 besteht aus den folgenden Dokumenten:

D3 = EP-A-384,842

D4 = WO-A-97/30697

Die folgenden Dokumenten sind wichtig zur Beurteilung der eventuellen erfinderischen Tätigkeit der beanspruchten Erfindung 1:

D1 = WO-A-99/25725

D5 = EP-A-850,647

D6 = WO-A-98/28324

D7 = FR-A-2,640,977

**V.1.N - Erfindung 1 - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

Die Verbindungen des unabhängigen Anspruchs 1 der beanspruchten Erfindung 1 der vorliegenden Anmeldung unterscheiden sich von jener des nächstliegenden Stands der Technik (siehe D3, Beispiele 3 und 4, und D4, vierte Verbindung des Anspruchs 8) lediglich dadurch, daß die am Ende des 11 $\beta$ -Substituentes verbundene Gruppe der Verbindungen der Dokumenten D3 und D4, die der Gruppe -A-B-Z-R20 der beanspruchten Verbindungen entspricht, eine Amidgruppe ist (d.h. Steroid-11 $\beta$ -A-B-C(O)-NR21-R20). Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 1, weisen an diese Stelle keine Amidgruppe sondern eine Aminogruppe auf (d.h. Steroid-11 $\beta$ -A-B-NR21-R20). Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 1 der Ansprüche 1-6 sind also neu gemäß Artikel 33(2) PCT. Da die Verwendung und pharmazeutische Präparate der beanspruchten Erfindung 1 der Ansprüche 7 und 8 durch die Verwendung der neuen Verbindungen der beanspruchten Erfindung 1 gekennzeichnet sind, ist der Gegenstand der Erfindung 1 dieser Ansprüche auch neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

**V.1.ET - Erfindung 1 - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)**

Das vom Gegenstand der beanspruchten Erfindung 1 zu lösende Problem besteht darin, Estrogen-Antagonisten, Estrogen-partiell Antagonisten und/oder Antiproliferative bereitzustellen (siehe Seite 9, Absatz 4 der Beschreibung). Die Verbindungen des nächstliegenden Stands der Technik (D3 und D4 - siehe V.1.N oben) stellen eine Lösung des selben Problems dar (siehe D3, Seite 11, Zeilen 34-40 und D4, Anspruch 8). In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß die Verbindungen des unabhängigen Anspruchs 1 der beanspruchten Erfindung 1 der vorliegenden Anmeldung sich von jener des nächstliegenden Stands der Technik (siehe D3, Beispiele 3 und 4, und D4, vierte Verbindung des Anspruchs 8) lediglich dadurch unterscheiden, daß die am Ende des 11 $\beta$ -Substituentes verbundene Gruppe der Verbindungen der Dokumenten D3 und D4, die der Gruppe -A-B-Z-R20 der beanspruchten Verbindungen entspricht, eine Amidgruppe ist (d.h. Steroid-11 $\beta$ -A-B-C(O)-NR21-R20). Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 1, weisen an diese Stelle keine Amidgruppe sondern eine Aminogruppe auf (d.h. Steroid-11 $\beta$ -A-B-NR21-R20).

In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, daß Dokumente D1, D4-D7 Verbindungen beschreiben, die am Ende des 11 $\beta$ -Substituenten des Steroidgerüsts durch keine Amid- sondern eine Aminogruppe substituiert sind (siehe D1, Beispiele 2,3,7-9,13 und 15; D4, dritte Verbindung des Anspruchs 8; D5, Seite 5, Verbindungen A-E und Anspruch 8, Verbindungen 1,6 und 11; D6, Beispiele 1,2,4-6; D7, Beispiele 4-6,10,11). Diese Verbindungen lösen das selbe Problem (siehe D1, Seite 19, Zeilen 7-10 und Seite 36, Tabelle 1; D4, Anspruch 8, dritte Verbindung; D5, Seite 7, Tabelle 1 und Anspruch 8; D6, Seite 17, Tabelle 1 und letzter Absatz; D7, Seite 6, Zeilen 8-9, Seite 25, Tabelle 1, Seite 26, Zeilen 34-36). Diese Verbindungen der Dokumente D1, D4-D7 unterscheiden sich von jener der beanspruchten Erfindung 1 lediglich dadurch, daß die Linkergruppe "A" keine Einfachbindung sondern eine Phenyl- oder Phenylenoxy-Gruppe darstellt. Es ist für den Fachmann, der dieses Problem lösen will, offensichtlich, die obengenannte Lehre der Dokumente D1, D4-D7 (d.h. 11 $\beta$ -substituierte Estrogen-Verbindungen, die am Ende des 11 $\beta$ -Substituenten eine Aminogruppe aufweisen; Estrogen-Antagonisten, Estrogen-partiell Antagonisten und/oder Antiproliferative Aktivitäten aufweisen) auf die Lehre der Dokumente D3 und D4 (d.h. 11 $\beta$ -linear substituierte Estrogen-Verbindungen, die am Ende des 11 $\beta$ -Substituenten eine stickstoffenthaltende Gruppe aufweisen, Estrogen-Antagonisten, Estrogen-partiell Antagonisten und/oder Antiproliferative aufweisen) zu übertragen. Diese Übertragung führt zu den Verbindungen der beanspruchten Erfindung 1. Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 1 (Ansprüche 1-6) und ihre therapeutischen Verwendungen (Ansprüche 7 und 8) stellen also eine offensichtliche Lösung des obengenannten Problems dar und sind also nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

## **V.2 - Erfindung 2**

Der nächstliegende Stand der Technik gegenüber der obengenannten Erfindung 2 besteht aus dem folgenden Dokument:

D1 = WO-A-99/25725

**V.2.N - Erfindung 2 - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

Die Verbindungen des nächstliegenden Stands der Technik (siehe D1, Beispiele 1-3, 7-9, 13 und 15) entsprechen allen strukturellen Merkmalen der Verbindungen der beanspruchten Erfindung 2 des Anspruchs 1. Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 2 der allgemeinen Formel (I) unterscheiden sich von diesen spezifischen individualisierten Verbindungen von D1 lediglich dadurch, daß die aus D1 bekannten Verbindungen von der Breite des Anspruchs 1 durch ein spezifisches "Disclaimer" ausgeschlossen worden sind ("...wobei wenn A ein Phenylrest und B eine Trimethylenrest ist, R20 und R21 nicht eine Methyl- oder Ethylgruppe oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin- oder Piperidinring bilden.."). In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß Dokument D1 eine allgemeine Formel beschreibt (siehe Formel (I) des Anspruchs 1 von D1), die mit der Formel (I) des Anspruchs 1 der vorliegenden Anmeldung, insofern sie sich auf Verbindungen der beanspruchten Erfindung 2 bezieht, überlappt. Die obengenannten individualisierten Verbindungen des Dokuments D1 sind von der Breite dieses Überlappungsbereiches umfaßt. D1 stellt also nicht nur eine Lehre dar, die sich auf die obengenannten individualisierten Verbindungen bezieht, sondern auch eine Lehre, die sich auf eine generische Lehre (eine generische Formel) bezieht, die in größerem Grade mit jener der beanspruchten Erfindung 2 übereinstimmt. Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 2 der Formel (I) des Anspruchs 1 und die Verbindungen der abhängigen Ansprüche 2-4, die sich mit der Formel (I) des Anspruchs 1 von D1 auch überlappen, sind also nicht neu gemäß Artikel 33(2) PCT. Da die Verbindungen der Formel (I) des Dokuments D1 auch zur therapeutischen Verwendung beschrieben worden sind (siehe D1, Ansprüche 11-14), sind die therapeutischen Verwendungen der Verbindungen der beanspruchten Erfindung 2 der Ansprüche 1-4 (Ansprüche 7 und 8) auch nicht neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

**V.2.ET - Erfindung 2 - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)**

Das vom Gegenstand der beanspruchten Erfindung 2 zu lösende Problem besteht darin, Estrogen-Antagonisten, Estrogen-partiell Antagonisten und/oder Antiproliferative bereitzustellen (siehe Seite 9, Absatz 4 der Beschreibung). In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß die Verbindungen der neuheitschädlichen Lehre des Dokuments D1 auch zur Lösung dieses Problems beschrieben worden sind (siehe D1, Seite 19,

Zeilen 7-10). D1 beschreibt also die selbe Lösung des selben Problems. Darum sind die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 2 (Ansprüche 1-6) und ihre therapeutischen Verwendungen (Ansprüche 7 und 8) nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

### **V.3 - Erfindung 3**

Der nächstliegende Stand der Technik gegenüber der obengenannten Erfindung 3 besteht aus den folgenden Dokumenten:

D5 = EP-A-850,647

D6 = WO-A-98/28324

### **V.3.N - Erfindung 3 - Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

Die Verbindungen des nächstliegenden Stands der Technik (siehe D5, Seite 5, Verbindungen A-E und Anspruch 8, Verbindungen 1,6 und 11; D6, Beispiele 1, 2, 4-6) entsprechen allen strukturellen Merkmalen der Verbindungen der beanspruchten Erfindung 3 des Anspruchs 1. Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 3 der allgemeinen Formel (I) unterscheiden sich von den obengenannten spezifischen individualisierten Verbindungen lediglich dadurch, daß diese bekannten Verbindungen von der Breite des Anspruchs 1 durch spezifische "Disclaimers" ausgeschlossen worden sind ("...wenn A ein Phenylenoxyrest ist, R20 und R21 beide nicht gleichzeitig jeweils Methyl oder Ethyl bedeuten, und wenn A ein Phenylenoxyrest ist und B eine Ethylengruppe bedeutet, OR17b nicht eine Hydroxygruppe und R17a nicht eine C1-4 Alkylgruppe und R3 nicht ein Wasserstoffatom sein darf." und "...wenn A eine direkte Bindung oder eine Phenylrest ist **[d.h. wenn A nicht ein Phenylenoxyrest ist]**, R20 und R21 mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält und gegebenenfalls substituiert ist, bilden.").

In diesem Zusammenhang wird weiter festgestellt, daß Dokumente D5 und D6 allgemeine Formeln beschreiben (siehe D5, Anspruch 1, Formel (I) und D6, Anspruch 1, Formel (I) ), die mit der Formel (I) des Anspruchs 1 der vorliegenden Anmeldung,

insofern sie sich auf Verbindungen der beanspruchten Erfindung 3 bezieht, überlappen.

Die obengenannten individualisierten Verbindungen der Dokumente D5 und D6 sind von der Breite dieses Überlappungsbereiches umfaßt. D5 und D6 stellen also nicht nur eine Lehre dar, die sich auf die obengenannten individualisierten Verbindungen bezieht, sondern auch eine Lehre, die sich auf eine generische Lehre (eine generische Formel) bezieht, die in größer Grade mit jener der beanspruchten Erfindung 3 übereinstimmt. Die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 3 der Formel (I) des Anspruchs 1 und die Verbindungen der abhängigen Ansprüche 2-4, die sich mit der Formeln (I) der Ansprüche 1 von D5 und D6 auch überlappen, sind also nicht neu gemäß Artikel 33(2) PCT. Da die Verbindungen der Formeln (I) der Dokumente D5 und D6 auch zur therapeutischen Verwendung beschrieben worden sind (siehe D5, Seite 7, Tabelle 1 und Anspruch 8 und D6 Seite 17, Tabelle 1 und letzter Absatz), sind die therapeutischen Verwendungen der Verbindungen der beanspruchten Erfindung 3 der Ansprüche 1-4 (Ansprüche 7 und 8) auch nicht neu gemäß Artikel 33(2) PCT.

### **V.3.ET - Erfindung 3 - Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)**

Das vom Gegenstand der beanspruchten Erfindung 3 zu losend Problem besteht darin, Estrogen-Antagonisten, Estrogen-partiell Antagonisten und/oder Antiproliferative bereitzustellen (siehe Seite 9, Absatz 4 der Beschreibung). In diesem Zusammenhang wird festgestellt, daß die Verbindungen der neuheitschädlichen Lehre der Dokumente D5 und D6 auch zur Lösung dieses Problems beschrieben worden sind (siehe D5, Seite 7, Tabelle 1 und Anspruch 8 und D6 Seite 17, Tabelle 1 und letzter Absatz). D5 und D6 beschreiben also die selbe Lösung des selben Problems. Darum sind die Verbindungen der beanspruchten Erfindung 2 (Ansprüche 1-6) und ihre therapeutischen Verwendungen (Ansprüche 7 und 8) nicht erfinderisch gemäß Artikel 33(3) PCT.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>51667AWOM1XX00-</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5		
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/ EP 00/ 05969</b>	<table border="1"> <tr> <td>Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>26/06/2000</b></td> <td>(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/06/1999</b></td> </tr> </table>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>26/06/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/06/1999</b>
Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>26/06/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>24/06/1999</b>		
Anmelder  <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT</b>			

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 5 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. -

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

☐

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☒

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für eine direkte Bindung und B für eine gerad- oder verzweigtkettige Alkyen-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit 4, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

2. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für einen Phenylrest und B für eine Methylen-, Äthylen-, Propylen- oder Trimethylengruppe stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

3. Ansprüche: 1-4,7,8 (teilweise)

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A für einen Phenylendioxyrest, wobei dieser über ein Kohlenstoffatom an das 11-Kohlenstoffatom des Steroids gebunden ist, und B für eine Äthylengruppe stehen, pharmazeutische Präparate und Verwendungen davon.

## A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07J41/00 C07J43/00 A61K31/565 A61K31/58 A61P5/32  
A61P5/30

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07J A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 93 13123 A (ROUSSEL UCLAF) 8. Juli 1993 (1993-07-08) Seite 17, Zeile 16 - Zeile 30; Beispiele 1,10-13,39,50,61,93-95 ---	1-8
Y	EP 0 384 842 A (ROUSSEL UCLAF) 29. August 1990 (1990-08-29) Seite 11, Zeile 34 - Zeile 40; Beispiele 2-4 ---	1-8
Y	WO 97 30697 A (UNIV NORTH CAROLINA ; SMART ROBERT C (US); OH HYE SUN (US)) 28. August 1997 (1997-08-28) Anspruch 8 --- -/--	1-8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20. 02. 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Watchorn, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	C LOBACCARO ET AL: "Steroidal Affinity Labels of the Estrogen Receptor. 3. Estradiol 11.beta.-n-Alkyl Derivatives Bearing a Terminal Electrophilic Group: Anti-estrogenic and Cytotoxic Properties" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, Bd. 40, Nr. 14, 4. Juli 1997 (1997-07-04), Seiten 2217-2227, XP002100729 ISSN: 0022-2623 Seite 2218; Abbildung 1; Beispiel 12B Seite 2219, Spalte 2; Tabelle 1 Seite 2221; Tabelle 2 ----	1-8
X	EP 0 850 647 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 1. Juli 1998 (1998-07-01)	1-4,7,8
Y	Seite 5, Zeile 10-17 - Zeile 32-35; Beispiele A-E Seite 7; Tabelle 1 anspruch 5, Verbindungen 1,6 und 11 ----	1-8
X	WO 98 28324 A (BOUALI YAMINA ;NIQUE FRANCOIS (FR); HOECHST MARION ROUSSEL INC (FR) 2. Juli 1998 (1998-07-02)	1-4,7,8
Y	Seite 1, Zeile 32 - Zeile 36; Beispiele 1,2,4-6 Seite 17; Tabelle 1 ----	1-8
X	WO 99 25725 A (NIQUE FRANCOIS ;HOECHST MARION ROUSSEL INC (FR)) 27. Mai 1999 (1999-05-27) Seite 19, Zeile 7 - Zeile 10; Beispiele 1-3,7-9,13,15 Seite 36; Tabelle 1 ----	1-8
X	FR 2 640 977 A (ROUSSEL UCLAF) 29. Juni 1990 (1990-06-29)	1-4,7,8
Y	Beispiele 4-6,10,11 Seite 25; Tabelle 1 Seite 26, Zeile 34-36 Seite 6, Zeile 8,9 Seite 7, Zeile 30,31 ----	1-8
P,Y	WO 00 31112 A (LOOZEN HUBERT JAN JOZEF ;AKZO NOBEL NV (NL); SCHOONEN WILHELMUS GE) 2. Juni 2000 (2000-06-02) Seite 14A; Beispiele 3,5,6,11 Seite 14; Beispiele 3,5,6,11; Tabelle A -----	1-8

# INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05969

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9313123 A	08-07-1993	FR 2685332 A	25-06-1993
		AT 165365 T	15-05-1998
		AU 666916 B	29-02-1996
		AU 3357093 A	28-07-1993
		CA 2124339 A	06-07-1993
		CN 1075722 A, B	01-09-1993
		DE 69225243 D	28-05-1998
		DE 69225243 T	29-10-1998
		DK 623140 T	15-02-1999
		EP 0623140 A	09-11-1994
		ES 2115754 T	01-07-1998
		FI 942944 A	17-06-1994
		HU 68068 A	29-05-1995
		IL 104105 A	13-07-1997
		JP 7502281 T	09-03-1995
		MX 9207421 A	01-07-1993
		NZ 246624 A	21-12-1995
		RU 2111213 C	20-05-1998
		ZA 9209859 A	20-12-1993
EP 0384842 A	29-08-1990	FR 2643638 A	31-08-1990
		AT 99320 T	15-01-1994
		AU 631853 B	10-12-1992
		AU 5007290 A	30-08-1990
		CA 2010826 A	24-08-1990
		CN 1046166 A	17-10-1990
		DE 69005480 D	10-02-1994
		DE 69005480 T	19-05-1994
		DK 384842 T	28-03-1994
		ES 2062431 T	16-12-1994
		FR 2665901 A	21-02-1992
		HU 55032 A, B	29-04-1991
		IE 63483 B	03-05-1995
		JP 2268194 A	01-11-1990
		JP 3009169 B	14-02-2000
		MX 19599 A	29-04-1994
		OA 9195 A	30-06-1992
		PL 162151 B	30-09-1993
		PT 93263 A, B	31-08-1990
		US 5707982 A	13-01-1998
		US 5149696 A	22-09-1992
		US 5290771 A	01-03-1994
		ZA 9001356 A	24-04-1991
WO 9730697 A	28-08-1997	US 5965551 A	12-10-1999
		AU 725243 B	12-10-2000
		AU 2051397 A	10-09-1997
		CA 2247258 A	28-08-1997
		EP 0938296 A	01-09-1999
		JP 2000505454 T	09-05-2000
		NZ 331487 A	28-05-1999
EP 0850647 A	01-07-1998	FR 2757399 A	26-06-1998
		JP 10182466 A	07-07-1998
		US 6011026 A	04-01-2000
		US 5981516 A	09-11-1999
WO 9828324 A	02-07-1998	FR 2757519 A	26-06-1998

# INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05969

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9828324 A		AU 726350 B	02-11-2000
		AU 5667898 A	17-07-1998
		BR 9714433 A	02-05-2000
		CN 1247541 A	15-03-2000
		CZ 9902278 A	15-09-1999
		EP 0946585 A	06-10-1999
		HR 970711 A	31-10-1998
		NO 993125 A	20-08-1999
		PL 334124 A	14-02-2000
		SK 83099 A	18-01-2000
		ZA 9711324 A	19-01-1999
WO 9925725 A	27-05-1999	FR 2771096 A	21-05-1999
		AU 1242699 A	07-06-1999
		BR 9814201 A	26-09-2000
		EP 1032584 A	06-09-2000
		HR 20000315 A	31-10-2000
		NO 20002483 A	17-07-2000
FR 2640977 A	29-06-1990	FR 2528434 A	16-12-1983
		AT 23344 T	15-11-1986
		AT 46702 T	15-10-1989
		CA 1220780 A	21-04-1987
		DE 3367396 D	11-12-1986
		DE 3380628 D	02-11-1989
		EP 0097572 A	04-01-1984
		EP 0196707 A	08-10-1986
		JP 1754189 C	23-04-1993
		JP 4043077 B	15-07-1992
		JP 59046299 A	15-03-1984
		US 5043332 A	27-08-1991
		US 4547493 A	15-10-1985
		US 4634696 A	06-01-1987
		US 4978657 A	18-12-1990
WO 0031112 A	02-06-2000	AU 1967300 A	13-06-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05969

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9313123	A	08-07-1993	FR 2685332 A	25-06-1993
			AT 165365 T	15-05-1998
			AU 666916 B	29-02-1996
			AU 3357093 A	28-07-1993
			CA 2124339 A	08-07-1993
			CN 1075722 A, B	01-09-1993
			DE 69225243 D	28-05-1998
			DE 69225243 T	29-10-1998
			DK 623140 T	15-02-1999
			EP 0623140 A	09-11-1994
			ES 2115754 T	01-07-1998
			FI 942944 A	17-06-1994
			HU 68068 A	29-05-1995
			IL 104105 A	13-07-1997
			JP 7502281 T	09-03-1995
			MX 9207421 A	01-07-1993
			NZ 246624 A	21-12-1995
			RU 2111213 C	20-05-1998
			ZA 9209859 A	20-12-1993
<hr/>				
EP 0384842	A	29-08-1990	FR 2643638 A	31-08-1990
			AT 99320 T	15-01-1994
			AU 631853 B	10-12-1992
			AU 5007290 A	30-08-1990
			CA 2010826 A	24-08-1990
			CN 1046166 A	17-10-1990
			DE 69005480 D	10-02-1994
			DE 69005480 T	19-05-1994
			DK 384842 T	28-03-1994
			ES 2062431 T	16-12-1994
			FR 2665901 A	21-02-1992
			HU 55032 A, B	29-04-1991
			IE 63483 B	03-05-1995
			JP 2268194 A	01-11-1990
			JP 3009169 B	14-02-2000
			MX 19599 A	29-04-1994
			OA 9195 A	30-06-1992
			PL 162151 B	30-09-1993
			PT 93263 A, B	31-08-1990
			US 5707982 A	13-01-1998
			US 5149696 A	22-09-1992
			US 5290771 A	01-03-1994
			ZA 9001356 A	24-04-1991
<hr/>				
WO 9730697	A	28-08-1997	US 5965551 A	12-10-1999
			AU 725243 B	12-10-2000
			AU 2051397 A	10-09-1997
			CA 2247258 A	28-08-1997
			EP 0938296 A	01-09-1999
			JP 2000505454 T	09-05-2000
			NZ 331487 A	28-05-1999
<hr/>				
EP 0850647	A	01-07-1998	FR 2757399 A	26-06-1998
			JP 10182466 A	07-07-1998
			US 6011026 A	04-01-2000
			US 5981516 A	09-11-1999
<hr/>				
WO 9828324	A	02-07-1998	FR 2757519 A	26-06-1998

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05969

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9828324 A		AU 726350 B	02-11-2000
		AU 5667898 A	17-07-1998
		BR 9714433 A	02-05-2000
		CN 1247541 A	15-03-2000
		CZ 9902278 A	15-09-1999
		EP 0946585 A	06-10-1999
		HR 970711 A	31-10-1998
		NO 993125 A	20-08-1999
		PL 334124 A	14-02-2000
		SK 83099 A	18-01-2000
		ZA 9711324 A	19-01-1999
WO 9925725 A	27-05-1999	FR 2771096 A	21-05-1999
		AU 1242699 A	07-06-1999
		BR 9814201 A	26-09-2000
		EP 1032584 A	06-09-2000
		HR 20000315 A	31-10-2000
		NO 20002483 A	17-07-2000
FR 2640977 A	29-06-1990	FR 2528434 A	16-12-1983
		AT 23344 T	15-11-1986
		AT 46702 T	15-10-1989
		CA 1220780 A	21-04-1987
		DE 3367396 D	11-12-1986
		DE 3380628 D	02-11-1989
		EP 0097572 A	04-01-1984
		EP 0196707 A	08-10-1986
		JP 1754189 C	23-04-1993
		JP 4043077 B	15-07-1992
		JP 59046299 A	15-03-1984
		US 5043332 A	27-08-1991
		US 4547493 A	15-10-1985
		US 4634696 A	06-01-1987
		US 4978657 A	18-12-1990
WO 0031112 A	02-06-2000	AU 1967300 A	13-06-2000

- (12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)
- (19) World Intellectual Property Organization  
International Office
- (43) International publication date  
January 4, 2001 (1/4/2001) PCT
- (10) International publication number  
WO 01/00652 A2
- (51) International patent classification<sup>7</sup>: C07J
- (21) International file number: PCT/EP00/05969
- (22) International application date: June 26, 2000 (6/26/2000)
- (25) Filing language: German
- (26) Publication language: German
- (30) Priority data: 199 29 715.0 June 24, 1999 (6/24/1999) DE
- (71) Applicant (for all designated countries except for the U.S.): SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-133353 Berlin (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/applicants (only for the U.S.):  
BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6A, D-14055 Berlin (DE).  
HEINRICH, Nikolaus [DE/DE]; Sponholzstrasse 8, D-12159 Berlin (DE). KROLL, Jorg [DE/DE]; Horst-Kohl-Strasse 3, D-12157 Berlin (DE). SAUER, Gerhard [DE/DE]; Königsbacher Zeile 41a, D-13465 Berlin (DE).
- (81) Designated countries (National): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,

10018429-050702



KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

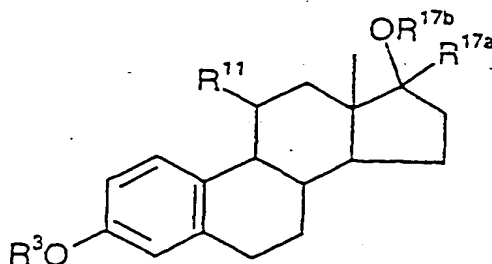
(84) Designated countries (Regional): ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), [continuation on the next page] European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

-- Without international search report and to be republished after receipt of the report.

To clarify the two-letter code, and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

(54) Title: 11 $\beta$ -LONG-CHAIN-SUBSTITUTED ESTRATRIENES, PROCESS FOR THE PRODUCTION, PHARMACEUTICAL PREPARATIONS THAT CONTAIN THESE 11 $\beta$ -LONG-CHAIN-SUBSTITUTED ESTRATRIENES, AS WELL AS THEIR USE FOR THE PRODUCTION OF PHARMACEUTICAL AGENTS



(I)